

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Psiquiatría



TESIS DOCTORAL

**Organización cerebral en el reconocimiento de caras conocidas y no
conocidas en niños con autismo**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ana Asensio Asensio

Director

Tomás Ortiz Alonso

Madrid, 2016



TÍTULO DE LA TESIS DOCTORAL:

*“Organización cerebral en el reconocimiento de caras conocidas
y no conocidas en niños con autismo”*

AUTOR: Ana Asensio Asensio

DIRECTOR: Profesor D. Tomás Ortíz Alonso

Departamento de Psiquiatría

FACULTAD DE MEDICINA UCM

INDICE

Dedicatoria y agradecimientos.....	6
Abreviaturas.....	9
Summary of the thesis in english.....	11
Resumen de la tesis en español.....	23
1. Introducción al autismo.....	35
1.1 Autismo breve historia.....	35
1.2 Trastorno del espectro autista	37
1.3 Definición de autismo.....	39
1.3.1 Manual de diagnóstico estadístico de los trastornos mentales.....	39
1.3.1.1 Trastorno Autista.....	40
1.3.2 Décima revisión de la clasificación internacional de enfermedades.....	40
1.3.2.1 Autismo infantil.....	40
1.3.2.2 Autismo atípico.....	43
1.4 Concepto de espectro autista.....	44
1.5 Bases biológicas del autismo infantil.....	49
1.5.1 Hallazgos genéticos.....	50
1.5.2 Ejemplo de estudios con gemelos.....	50
1.5.3 Ejemplos de estudios con familias.....	51
1.5.4 Más hipótesis genéticas del trastorno.....	52
1.5.5 Asociación con trastornos genéticos específicos.....	53
1.5.6 Hallazgos neuroinmunológicos.....	54

1.5.7 Hallazgos neuroquímicos.....	57
1.5.7.1 El papel de la serotonina.....	58
1.5.7.2 Otras monoaminas: dopamina, noradrenalina y adrenalina.....	58
1.5.7.3 Opioides endógenos y otros neuropéptidos.....	58
1.5.7.4 Andrógenos.....	58
1.5.7.5 Gangliósidos.....	59
1.5.7.6 Otras alteraciones neuroquímicas.....	59
1.5.8 Hallazgos en neuroimagen.....	60
1.5.8.1 Corteza cerebral y lóbulo temporal medial.....	60
1.5.8.2 Cerebelo y troncoencéfalo.....	63
1.5.9 Alteraciones embriológicas.....	65
1.5.10 Factores perinatales.....	65
1.5.11 Hallazgos neurofisiológicos.....	66
1.5.12 Hallazgos neuropsicológicos.....	67
1.5.13 Modelos integradores.....	71
1.6 Teorías explicativas del autismo.....	73
1.6.1 La explicación de la Teoría de la Mente.....	73
1.6.2 La Teoría de la Coherencia Central.....	75
1.6.3 El Autismo como trastorno de la función ejecutiva.....	76
1.7 Bases teórico explicativas.....	80
1.7.1 Reconocimiento de caras.....	80
1.7.2 Reconocimiento de caras y potenciales evocados cognitivos.....	87
2. Justificación.....	97

3. Objetivos e Hipótesis.....	99
3.1 Objetivos.....	99
3.2 Hipótesis.....	99
4. Material y Metodo	101
4.1 Personas	101
4.2 Estímulos.....	102
4.3 Protocolos	102
4.4 Registro electrofisiológico EEG.....	103
4.4.1 Análisis de la señal de EEG	103
4.5 Análisis de fuentes.....	104
4.6 Procedimiento.....	105
4.7 Análisis estadísticos	106
5. Resultados	107
5.1 Latencias	107
5.2 Análisis de fuentes.....	108
5.2.1 Medias de la localización de fuentes.....	108
5.2.1.1 N170	108
5.2.1.2 N400	110
5.2.2 Diferencias significativas de la localización de fuentes.....	111
5.2.2.1 Entre condiciones CC vs CNC	111
5.2.2.1.1 N170	114
5.2.2.1.2 N400	116
5.2.2.2 Entre grupos GA vs GC.....	116

5.2.2.2.1 N170	116
5.2.2.2.2 N400	119
6. Discusión.....	122
6.1 Latencias.....	122
6.1.1 N170.....	122
6.1.2 N400.....	130
6.2 Análisis de fuentes.....	133
6.2.1 N170	133
6.2.1.1 Media 170	133
6.2.1.2 Entre condiciones CC vs CNC	134
6.2.1.3 Entre grupos GA vs GC.....	139
6.2.2 N 400	140
6.2.2.1 Media.....	140
6.2.2.2 Entre condiciones CC vs CNC.....	141
6.2.2.3 Entre grupos GA vs GC.....	143
7. Conclusiones	145
8. Anexo.....	148
9. Bibliografía	151

A mi marido y mis hijos

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero dedicar esta Tesis a mi familia, a mi marido Jesús por su grandísimo apoyo, su ayuda, su comprensión en los momentos que hemos vivido para sacarla adelante, su ánimo siempre, su confianza en mi profesionalidad, en mi trabajo y mi esfuerzo. Gracias siempre Jesús.

También quiero dedicar esta tesis a mis cuatro hijos, Ana, Jesús, Gonzalo y Ginés.

Ana por ser cómplice en mi tripita, un mes antes de venir al mundo, cuando leía el DEA, Jesús, en especial, por haber tenido que compartir su lactancia de recién nacido con la realización del experimento en el laboratorio, y a mi hijo Gonzalo porque trajo con su nacimiento la aprobación del director de la tesis para entregarla: ¡vaya regalazo!, y a Ginés que viene en camino.

Quiero dedicar esta tesis a mi abuelo Gonzalo, que se hubiera sentido muy orgulloso y contento de ver que la terminaba, siempre me animó a hacerla, me preguntaba por ello y decía “eso es algo muy bueno”, así como su mejor frase que siempre vendrá conmigo: “Qué grande eres”.

Y también quiero dedicar la Tesis a mis padres por apoyarme siempre en mis estudios, y en todo, por confiar y creer en mí, por valorarme tanto. Gracias

Tengo tanto que agradecer en este trabajo a tantas personas que espero no olvidarme de nadie, y de ser así, pido disculpas y desde aquí doy el agradecimiento a todo aquel que me ha ayudado, acompañado, apoyado y estado cerca en este proceso.

En primer lugar quiero dar las gracias al director de esta tesis, el profesor Tomás Ortiz por su acogimiento para dirigirla, por su claridad y orientación del estudio, por su profesionalidad, por la seguridad que me ha transmitido, por lo fácil que me ha

resultado seguir sus orientaciones, y por haber estado ahí siempre incluso desde la distancia y en situaciones delicadas.

Quiero agradecer también a Ana María Martínez, por su apoyo en conocimientos técnicos, ayudándome mucho en los momentos en que me encontré muy perdida.

Quiero agradecer al Catedrático en Medicina el Dr. Jesús Bustamante por su apoyo y fundamental ayuda en mi recta final hacia la entrega en la revisión profesional.

Quiero dar las gracias muy especialmente a todos mis niños, los niños con autismo del centro de Educación Especial Específico en Autismo “Juan Martos”, y a sus familias por la confianza en mí y “prestarme” a sus hijos para colaborar con la ciencia y en especial a Eva Celdrán por el apoyo con su hijo, y con quien no son sus hijos, para los sujetos control.

Quiero dar las gracias a todo el equipo de profesionales del Centro Juan Martos por su disposición y esfuerzo para colaborar en esta investigación, y en especial a mi compañera y psicóloga Marta Casanovas por su apoyo constante, su gran dedicación, su interés, profesionalidad y su muy buen hacer.

Quiero agradecer también a mi amigo Joaquín Turina, su gran ayuda en la parte final de mi tesis por prestarse a ayudarme a revisar el texto y lo que ello conllevó, gracias Joaquín!

Quiero dar las gracias a mis compañeros de doctorado, Oscar, Lucía, Elena... y de otras investigaciones paralelas en la universidad por su comprensión, apoyo, compañerismo y ánimo. Agradecer a mi director por supuesto las facilidades que me ha brindado para realizar todo.

Quiero dar las gracias a la persona que nos ayuda en casa, Ana Luisa, gracias a ella esto

ha sido más llevadero.

Y finalmente, una vez más, dar las gracias a mi marido por su esfuerzo familiar para que yo pudiera estudiar y trabajar en mis recientes maternidades.

Muchísimas gracias a todos!

ABREVIATURAS (por orden alfabético)

AAP: Atlas anatómico probabilístico

AAL: Atlas anatómico localizador

AB: Área de Broadman

AFF: Area fusiforme facial

BMA: Bayesian model averaging

CC: Caras conocidas

CI: Cociente intelectual

CIE: Clasificación internacional de enfermedades

CNC: Caras no conocidas

D: Derecho

DSM-IV-TR: Manual de diagnóstico estadístico, texto revisado

EEG: Electroencefalograma

ET: Esclerosis tuberosa

EOG: Electrooculograma

FF: Familiar faces

GA: Grupo de autismo

GC: Grupo de control

I: Izquierdo

MEG: Magnetoencefalografía

MNI: Instituto neurológico Montreal

MI: Máxima intensidad

Msg: Milisegundo

NASC: National society for autistic children

NFF: Non familiar faces

NK: Células del mecanismo autoimmune

NLF: Neuronic localizador de fuentes

PAFG: Astroglía

PE: Potencial evocado

PEC: Potencial evocado cognitivo

PET: Tomografía por emisión de positrones

RDC: Reconocimiento de cara

RM: Resonancia magnética

RMf: Resonancia magnética funcional

RN: Recién nacido

SNC: Sistema nervioso central

SPECT: Tomografía computerizada por emisión de un único fotón

SXF: Síndrome de X frágil

TEA: Trastorno de espectro autista

TC: Tomografía computerizada

TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

TEC: Tomografía eléctrica computerizada

TGD: Trastorno generalizado del desarrollo

TMC: Tomografía magnética computerizada

THESIS SUMMARY IN ENGLISH

1. INTRODUCTION TO AUTISM

Nowadays two diagnostic classification systems are in force: the first one is established by the American Psychiatric Association (APA), known as *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)*, and the second one, developed by the World Health Organization (WHO), known as the *International Classification of Diseases (ICD)*, in its tenth version, is officially used to facilitate the codification of diseases in many countries.

In the manual DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), autism is included in the group of Pervasive Development Disorders (PDD) as a diagnostic category in which the main affected areas are the qualitative alteration of the social interaction, flexibility, restricted interests, language as well as imagination and play.

Over the last few years, and very commonly used nowadays, the term Autism Spectrum Disorders (ASD) is included in the group. In addition to the elements already accepted under the denomination PDD, when it comes to defining the term, ASD highlights the widely spread notion of a “continuum” (not a category) in which a qualitative alteration of a series of capacities in the social interaction, communication and imagination takes place. These similarities do not necessarily need to match the group’s diversity, multiple disorders, diverse effects on the key symptoms, taking into account a wide range of cases: the most severe cases to those phenotypic characteristics which are bordering

common parameters, from those cases which might be associated to a severe intellectual disability, others have a high level of intelligence, from some which are linked to genetic or neurological disorders, to others in which the group cannot identify the underlying biological defects.

2. JUSTIFICATION

Individual faces perception is a basic human visual ability to perform inter-personal relationships. This ability suggests that there is a special proceeding for the registration of faces different from the mechanism used to identify objects or animals.

Taking into consideration what Utta Frith (Frith, 2000) said about the human information processing, which was altered in autism, knowing that one of the most relevant alterations described in the autism disorder was the difficulty in recognizing faces, and that an alteration in the weak central coherence ability in the case of autism would be a particular case of information processing, altogether could explain very succinctly the abilities and deficits of those people who suffer from autism. At the same time, it would be also known that the people who suffer from autism would be relatively good at focusing on those tasks which require attention on punctual information (a process relatively fragmented and based on details) but that they would perform more poorly in tasks that would require global recognition. It is also relevant to take into account in this case that the individual would be more exposed to punctual or fragmented information than to global information.

It is important to point out that there are people suffering from a pathology related to faces recognition called prosopagnosia, a disease in which the patient can recognize

objects but cannot recognize faces, despite distinguishing between objects and faces.

Since it is known that prosopagnosia does not manifest the non-faces recognition among its symptoms, and that it is more likely to be related to visual agnosia (non facial vision), presenting an injury in the right hemisphere of the brain and bilateral lesion of the occipito-ventral and temporal lobes, and taking into account the fact that there is a specific module of faces recognition in the right tempo-occipital lobe.

One can confirm that it is not known if the alteration that some people that suffer from autism as it is described in scientific literature works in the same way as recognizing faces, in the mental processing of the facial features and the provision of meaning. Finally we do not know if this is related to the disorder of perception and processing of faces as well as the alterations shown by the profile of those patients who suffer prosopagnosia.

The neuroimaging studies in regular development taken and reviewed point out the existence of a common activation of the facial fusiform area as a response to the appearance of faces and of the occipital facial area. Both are located in the right hemisphere and are jointly used for the common perception of faces.

In bibliographic reviews, which are at the scientists' disposal, it is drawn a general conclusion on the alteration of the relationship between facial recognition and autism, in spite of some neuroimaging tests taken since 2010. Such tests seem to postulate that there is not any alteration in the recognition and the existence of alternative routes for facial processing, as well as the environmental stimulation at which the subject has been exposed.

3. OBJECTIVES AND HYPOTHESES

3.1 Objectives

The objectives of this research consist in value results from different studies taken from children who suffer from autism while watching familiar or non-familiar faces, studying the different latencies for the waves N170 and N400 and source localizer in these waves.

3.2 Hypotheses

1. Our first hypothesis suggests the existence of significant differences between those children who suffer from autism and control group, with a decrease in the latency of the wave N170 for the condition of familiar faces in those children who suffer from autism.
2. The second hypothesis suggests the existence of significant differences between those children who suffer from autism and those from the control group resulting in a decrease of the latency of the wave N170 when they see non-familiar faces (NFF) in children's group who suffer from autism.
3. For the third hypothesis, it is suggested the existence of significant differences among those children who suffer from autism and those from the control group resulting in a decrease of the latency of the wave N400 when they see familiar faces (FF) in children's group who suffer from autism.
4. For the fourth hypothesis, it is suggested the existence of significant differences in children's group who suffer from autism with a decrease of the latency of the wave N170 in favour when they see familiar faces (FF).

Our hypotheses of sources analysis, following *Dawson's theory (1996)*, explain that the

group of children who suffer from autism would show differences not only in one part of the brain but in all the brain lobes at the presence of visual stimuli. Therefore:

5. As a fifth hypothesis, it is suggested the existence of significant differences in the brain activity in the frontal, temporal, occipital and parietal areas in the group of children who suffer from autism when they see familiar faces (FF) and non-familiar faces (NFF) in the wave N170 in favor of those children with autism.

6. As a sixth hypothesis, it is suggested the existence of significant differences in the brain activity in the frontal, occipital and temporal areas in the group of children who suffer from autism when they see familiar faces (FF) and non-familiar faces (NFF) in the wave N400 in favor of those children with autism.

4. METHODOLOGY

4.1 Subjects

32 subjects took part in the study. Firstly, in the experimental group, 17 of them had been diagnosed with an Autism Spectrum Disorder (ASD), they were an average chronological age of 139.07 months and a standard deviation of 20.88 at the moment of the research. A subject was excluded from the group due to artifacts in the EEG (electroencephalography). All of them attended on a regular basis to the Special Education Center specialized in autism “Juan Martos” in the Community of Madrid.

The control group was made up of 16 children without any history of neurological, neuropsychiatric or educational difficulties. The age range of the subjects was between 8 and 14, all of them were male, with an average chronological age of 135.81 months and a standard deviation of 23.49. All of them attended ordinary educational centers in

the Community of Madrid.

4.2 *Stimuli*

Those stimuli used were a set of non-familiar faces with neutral emotional expressions, a set of familiar faces, made up basically by teachers and caregivers of the special education center, in those cases of children suffering from autism, and familiar faces of sportspeople for the control group. The data were entered into the computer.

4.3 *Sources analysis*

The individual data of the latencies N170 and N400 the analyses were executed with the software Neuronic Source Localizer 1.0.

4.4 *Proceeding*

The behavioral assessment of those children suffering from autism as well as those in the control group is carried out before getting the parents to sign the consent form. To follow up the electroencephalographs, in the autistic group a professional from the autistic center was trained and the group was also trained in order to get familiarized with the materials used during the register such as the cap, the conducting gel and got them to practice to stare at the computer screen for a long time. This type of training was carried out for 8 weeks. The development of the activity was explained to the control group prior to starting the EEG project.

Two registers were carried out; one for each experimental paradigm. The sequence of register for each paradigm was chosen randomly. The electroencephalography registers

were carried out in a soundproofed room in low-light conditions.

4.5 Statistical analyses

Taking into account the demographic data, the mean and the standard deviation were calculated, for those individual values of the latencies N170 and N400 intra-group and inter-group a multivariate analysis ANOVA was carried out.

With the values taken from the analysis of the individual sources the mean for the AG, (Autistic Group) and the CG (Control Group) in the conditions with FF (Familiar Faces) and NFF (Non-Familiar Faces) for the latencies N170 and N400 were calculated. On the other hand, different parameters were calculated, for instance, the significant differences inter-group (between AG and CG) of the values of sources analysis for the latencies N170 and N400 in both conditions, CC (FF, Familiar Faces) and CNC (NFF, Non-Familiar Faces), were calculated using the independent Hotelling's T-squared distribution. The other modality, intra-group, for the values of the sources analysis for the latencies N170 and N400 using dependent Hotelling's T-squared.

5. RESULTS

5.1 Latencies

The components of the cognitive potentials show that in the wave N170 the responses are significantly lower during the processing of both familiar and non-familiar faces (FF and NFF) in AG (Autistic Group), whereas in the wave N400 the responses are faster only when recognizing non-familiar faces (NFF).

The analysis of the latencies in the wave N170 in both familiar and non-familiar faces

(FF and NFF) does not show any significant differences in any of the groups, whereas in the wave N400 in both familiar and non-familiar faces (FF and NFF) the experiments clearly show that the responses are considerably faster in the CG (Control Group) when recognizing non-familiar faces (NFF).

5.2 *Mean of the sources analyses*

N170

In the AG the mean of N170 in FF indicates that the maximum potential of the brain activity is shown in the right lateral fronto-orbital gyrus and in NFF the maximum potential of the brain activity is shown in the right cuneus.

In the CG the mean of N170 in FF and NFF indicates that the maximum potential of the brain activity is shown in the right parahippocampal gyrus.

N400

In the AG the mean of N400 in FF indicates that the maximum potential of the brain activity is shown in the right uncus and in NFF the maximum potential of the brain activity is projected on the left orbito-frontal medial gyrus.

In the CG the mean of N400 in FF indicates that the maximum potential of the brain activity is shown in the left cyngulum and in NFF the maximum potential of the brain activity is projected on the right cyngulum.

5.3 *Significant differences*

Between conditions with FF and NFF

N170

The Hotelling T-squared of the sources analyses BMA on the AG showing differences between FF and NFF indicate a significantly decreased activity in the brain activity with the wave N170 shown in the bilateral frontal, occipitotemporal and right supramarginal areas when some stimuli are applied with NFF.

The significant differences using the parameters Hotelling T-squared of the sources analyses BMA on the CG showing differences between FF and NFF indicate a significantly decreased brain activity in N170 projected on the temporal, angular, right medial frontal areas and an increase in the right medial-frontal area when some stimuli are applied with NFF.

N400

In the AG the Hotelling T-squared of the inverse solutions BMA on the CG showing differences between FF and NFF indicate a significantly decreased activity of brain activity in N400 shown in the right fusiform face, bilateral occipital-temporal and left prefrontal areas and an energy increase in the right occipital areas when some stimuli are applied with NFF.

In the CG the Hotelling T-squared of the inverse solutions BMA on the CG showing differences between FF and NFF indicate an increased brain activity in N400 shown in the left occipital area when some stimuli are applied with NFF.

5.3.2 *Between AG and CG groups*

N170

In the AG the Hotelling T-squared distribution of the sources analysis taking into account the wave N170 in the case of FF showing differences between AG and CG indicate that in there is significantly decreased brain activity in the cingulum, uncus, insula, temporal areas and the left occipital-temporal gyrus and frontal areas and energy decrease in the formation areas of the left hippocampus when some stimuli are applied with NFF.

Concerning the CG there is an increase in the brain activity on the right lateral frontal orbit and hippocampus.

The Hotelling T-squared of the analysis of sources BMA taking into account stimuli caused by NFF between AG and CG in the case of waves N170 indicate a significantly increased brain activity projected on the temporal, parietal, occipital-temporal and occipital bilateral areas and on the hippocampus, thalamus and the left putamen. Concerning the CG there is an increase of brain activity in the right superior frontal gyrus.

N400

The Hotelling T-squared of the sources analysis BMA taking into account the wave N400 in the case of FF showing differences between AG and CG indicate, in the first case, a significantly increased brain activity in the frontal, temporal, inferior parietal and right occipital areas and an energy decrease in the left post central area.

The Hotelling T-squared of the sources analysis BMA taking into account the wave

N400 in the case of FF showing differences between AG and CG indicate, in the first case, a significantly increased brain activity in the frontal, temporal, formation of the hippocampus and right cerebellum areas.

In the occipital lobe the increase of brain activity is projected in three areas: bilateral lingual, right precuneus and left superior occipital, whereas the energy is considerably decreased in the occipital pole, and left medial and inferior occipital. In occipitotemporal areas the brain activity increases. Concerning the parahippocampal gyrus, the energy increases on the left side, whereas it decreases in the right side.

6. CONCLUSIONS

1. With regard to the first hypothesis in which it is suggested the existence of significant differences in a group of children who suffered from autism regarding the latency of the wave N170 with the condition of familiar faces (FF), our hypothesis is confirmed: it has been found out significant differences arising in lower latencies (for instance, adequate responses in a latency of N170) when the autistic children see familiar faces (FF).
2. With regard to the second hypothesis in which it is suggested the existence of significant differences in a group of children who suffered from autism regarding the latency N170 with the condition of non-familiar faces (NFF), our hypothesis is confirmed: it has been found out the response is faster in comparison to control group when the autistic children, in a latency of N170, see non-familiar faces (NFF).
3. With regard to the third hypothesis in which it is suggested the existence of significant differences between groups regarding the latency of the wave N400 with the

condition of familiar faces (FF), our hypothesis is partially confirmed: it has been found out that there are some differences, but they are not significant, showing a lower latency, in other words, a fast response in the latency N400 in favour children`s group who suffer autism, but not showing significant differences when both groups see familiar faces (FF).

4. With regard to the fourth hypothesis in which it is suggested the existence of significant differences in children`s group who suffer from autism regarding the latency N170 between the conditions of familiar faces (FF) and non-familiar faces (NFF), our hypothesis is confirmed: it has been found out that exist a fast response when they see familiar faces (NFF).

5. With regard to the fifth hypothesis in which it is suggested the existence of significant differences in a group of children who suffered from autism (AG) in the search of sources when they observe familiar faces (FF) and non-familiar faces (NFF), regarding the latency N170, it has been found an increase in the brain activity in different areas such as bilateral frontal, right temporal, right occipital and limbic system when they see familiar faces (FF), in favor of those children who suffer from autism. These activation areas have a key role in decision-making processes and conscience and take part in the path to facial recognition and perception in the brain. On the other hand, it has been found out that the brain energy decreases in those children who suffer from autism in the right supramarginal area when they see non-familiar faces (NFF).

6. With regard to the sixth hypothesis, in which it is suggested the existence of significant differences in the group of children who suffer from autism regarding the research of brain sources when observing familiar faces (FF) and non-familiar faces

(NFF) in the wave N400, some significant differences have been found out. For instance, the brain energy increases in bilateral frontal and bilateral occipitotemporal areas in addition to the right fusiform gyrus when those children observe familiar faces (FF). Furthermore, it has been found out a decrease of brain energy in autistic children projected in the right fusiform, bilateral occipitotemporal and left prefrontal areas and an energy increase in the right occipital area before stimuli with non-familiar faces (NFF).

7. In conclusion, the results determine that there are higher levels of brain activation in general to carry out any facial recognition process in those children who suffer from autism rather than in control group. Therefore it could be suggested that autistic children's brain might be overactivated, which, consequently, would consume or require more energy to carry out these cognitive processes than the brain of an ordinary person.

RESUMEN TESIS EN ESPAÑOL

1. INTRODUCCIÓN AL AUTISMO

Disponemos hoy de dos sistemas de clasificación diagnóstica: uno el establecido por la Asociación Psiquiátrica Norteamericana, el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, DSM-IV-TR, (APA, 2002); y otro, el desarrollado por la Organización Mundial de la Salud, la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10 (OMS, 1992) en su décima versión, que se utiliza de manera oficial para codificar las enfermedades en muchos países.

En el DSM-IV-TR, el autismo viene incluido dentro del grupo de los trastornos

generalizados del desarrollo (TGD) como una categoría diagnóstica que tiene su principal afectación en la alteración cualitativa de la interacción social, la flexibilidad, los intereses restringidos, el lenguaje y la imaginación o el juego.

En los últimos años, y muy usado actualmente, se incorpora el término trastornos del espectro autista (TEA). Además de los aspectos ya aceptados en la denominación TGD, el término TEA resalta la noción dimensional de un “continuo” (no una categoría), en el que se altera cualitativamente un conjunto de capacidades en la interacción social, la comunicación y la imaginación. Esta semejanza no es incompatible con la diversidad del colectivo: diversos trastornos, diversa afectación de los síntomas clave, desde los casos más acentuados a aquellos rasgos fenotípicos rozando la normalidad; desde aquellos casos asociados a discapacidad intelectual marcada, a otros con alto grado de inteligencia; desde unos vinculados a trastornos genéticos o neurológicos, a otros en los que aún no somos capaces de identificar las anomalías biológicas subyacentes.

2. JUSTIFICACIÓN

El reconocimiento de caras individuales es una capacidad visual humana básica para las relaciones interpersonales. Esta función sugiere que existe un procedimiento especial para archivar caras mediante mecanismos distintos a los utilizados en la identificación de objetos o animales.

Teniendo en cuenta lo que dijo Uta Frith (2002) de que la característica universal del procesamiento humano de la información estaba alterada en el autismo, sabiendo que una de las alteraciones de mayor importancia que se han descrito en el trastorno autista es la aparente dificultad que parecen presentar para el reconocimiento facial, y que una

alteración en la capacidad de coherencia central (en el caso de autismo sería un estilo peculiar de procesamiento de la información), podría explicar las capacidades y los déficits de las personas con autismo; sabiendo a su vez que las personas con autismo serían relativamente buenas en aquellas tareas en las que se prima la atención en la información local (procesamiento relativamente fragmentario y basado en detalles), pero que lo harían peor en tareas que requiriesen el reconocimiento en sentido global. Y teniendo en cuenta que su uso de la información global es menor que el uso de la información local o fragmentado.

Teniendo también en cuenta que existen personas que poseen una patología asociada al reconocimiento de caras, presentando prosopagnosia en donde pueden reconocer objetos, pero no identificar caras aunque las pueden diferenciar de objetos.

Sabiendo también que la prosopagnosia no es en un cuadro específico de no reconocer caras, sino más bien una forma de agnosia visual (no visión de la cara), presentando lesión en el hemisferio cerebral derecho, y lesión bilateral en los lóbulos occipito-ventral o temporal, y contando con la información de que existe un módulo específico de reconocimiento de caras en la región temporo-occipital derecha.

Diríamos que no sabemos si la alteración que presentan las personas con autismo como se viene describiendo en la literatura existe como tal en el reconocimiento de caras, en el procesamiento de la misma y de sus rasgos, así como la dotación de significado; y no sabemos si esto está relacionado con el trastorno de reconocimiento y procesamiento de caras y las alteraciones que presenta el cuadro de pacientes con prosopagnosia.

Los estudios de neuroimagen en desarrollo ordinario con los que contamos y que hemos revisado señalan la existencia de una activación normal del área fusiforme facial en

respuesta a las caras y también del área occipital facial, ambas del hemisferio derecho e interactuando para el reconocimiento normal de caras.

Los estudios de revisión bibliográfica con los que contamos presentan una generalizada conclusión de que existe una alteración entre la relación en el reconocimiento facial y autismo, a pesar de tener algunos estudios de neuroimagen desde el 2010, que parecen postular que no existe alteración en dicho reconocimiento, y si la existencia de rutas alternativas para el procesamiento, así como la importancia de la estimulación ambiental a la que haya estado sometida el sujeto.

3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3.1 Objetivos

Los objetivos de esta investigación son valorar las diferencias en la latencia y en la localización de fuentes de las ondas N170 y N400 durante el reconocimiento de caras conocidas y no conocidas como indicadores neurofisiológicos del procesamiento central en un grupo de niños con autismo y un grupo de niños control.

3.2 Hipótesis

1. Nuestra primera hipótesis plantea la existencia de diferencias significativas entre el grupo de niños con autismo y el grupo de niños control, con una disminución de la latencia de la onda N170 para la condición de caras conocidas (CC) en el grupo de niños con autismo.
2. Como segunda hipótesis se plantea la existencia de diferencias significativas en el

grupo de niños con autismo y el grupo de niños control con una disminución de la latencia de la onda N170 cuando ven caras no conocidas (CNC) a favor del grupo de niños con autismo.

3. Como tercera hipótesis se plantea la existencia de diferencias significativas entre los dos grupos, niños con autismo y niños control, con una disminución de la latencia de la onda N400 cuando ven caras conocidas (CC) en el grupo de niños con autismo.

4. Como cuarta hipótesis proponemos que existen diferencias significativas entre las condiciones de caras conocidas y no conocidas para la latencia de la onda N170, en el grupo de niños con autismo, siendo esta latencia menor para la condición de caras conocidas (CC).

Nuestras hipótesis de análisis de fuentes, siguiendo la teoría de *Dawson, (1996)*, es que el grupo de niños con autismo manifestaría diferencias significativas no solamente en un área concreta cerebral sino en todos los lóbulos cerebrales antes estímulos visuales. Por lo tanto:

5. Como quinta hipótesis proponemos la existencia de diferencias significativas en la actividad cerebral en las áreas frontales, temporales, occipitales, parietales en el grupo de niños con autismo cuando ven caras conocidas (CC) y caras no conocidas (CNC) en la onda N170 a favor del grupo de niños con autismo.

6. Como sexta hipótesis proponemos la existencia de diferencias en la actividad cerebral en las áreas frontales, occipitales, temporales en el grupo de niños con autismo cuando ven caras conocidas (CC) y no conocidas (CNC) en la onda N400 a favor del grupo de niños con autismo.

4. METODO Y MATERIALES

4.1 Personas

En este estudio participaron 32 niños, en el grupo experimental (GA), contamos con 17 niños con Diagnóstico de Trastorno de Espectro Autista (TEA) con una media de edad cronológica de 139,07 meses y una desviación estándar de 20,88. Se excluyó un sujeto por artefactos en el EEG. Todos asistían regularmente al Centro de Educación Especial específico en autismo “Juan Martos” de la Comunidad de Madrid. El grupo control (GC) estuvo constituido por 16 niños sin antecedentes neurológicos, neuropsiquiátricos y sin dificultades escolares asociadas. Todos estaban entre 8 y 14 años, todos eran hombres, con una media de la edad cronológica de 135,81 meses y una desviación típica de 23,49. Todos asistían a colegios ordinarios de la Comunidad de Madrid.

4.2 Estímulos

Los estímulos que se utilizaron fueron un conjunto de caras no conocidas con expresiones emocionales neutras, un conjunto de caras conocidas de profesores y cuidadores del centro escolar en el caso de los niños con autismo, y caras conocidas de deportistas para el grupo control. Se presentaron en ordenador.

4.3 Análisis de Fuentes

Con los datos individuales de las latencias de la N170 y la N400 se llevaron a cabo los análisis de fuentes, entre -20 y +20 msg., analizados en el punto de máxima amplitud registrada en el electrodo Pz mediante el software Neuronic Localizador de Fuentes 1.0. La línea base se llevó a cabo 100 msg. anteriores al comienzo del estímulo visual.

4.4 Procedimiento

Se realiza la evaluación conductual tanto de los niños con autismo como de los controles, se procede a firma del consentimiento informado por parte de los padres. Para la realización de los registros EEG; en el GA se realizó un entrenamiento a una profesional del centro de autismo y un entrenamiento con el GA para la familiarización de los materiales utilizados en el registro como el gorro, el inyector del gel y mantener la mirada en la pantalla de un monitor. Este entrenamiento se realizó durante 8 semanas. Para el GC se procedió a la explicación del experimento antes de la realización del registro EEG. Se realizaron 2 registros, uno para cada paradigma experimental. El orden del registro de los 2 paradigmas se realizó de manera aleatoria. Los registros EEG se realizaron en una habitación insonorizada y con bajas condiciones de luminosidad.

4.5 Análisis estadísticos

Con los datos demográficos se calculó la media y la desviación estándar; y para los valores individuales de las latencias de la N170 y N400 intragrupo e intergrupos y se realizó un análisis multivariado ANOVA. Con los valores de los análisis de fuentes individuales se analizó, por un lado, la media tanto para el GA como para el GC en las condiciones de CC y CNC para la N170 y la N400. Y por otro lado, se calcularon las diferencias significativas entre grupos de los valores de los análisis de fuentes en la N170 y la N400 en las dos condiciones CC y CNC utilizando la T^2 de Hotelling independiente intergrupo (entre los grupos GA y GC); e intragrupo entre condiciones (CC y CNC) para los valores de los análisis de fuentes de la N170 y la N400 utilizando

la T^2 de Hotelling dependiente.

5. RESULTADOS

5.1 Latencias

Los componentes de los potenciales cognitivos reflejan que la latencia de la N170 es significativamente menor durante el procesamiento tanto de CC como de CNC en el GA, mientras que en la N400 sólo se adelantan significativamente en el GA durante el procesamiento de CNC.

Los análisis de la latencia de la N170 entre el procesamiento de caras conocidas y no conocidas no revelan diferencias significativas en ninguno de los grupos, mientras que en la onda N400 entre el procesamiento de caras conocidas y caras no conocidas, nos revelan que la respuesta evocada se adelanta significativamente en el GC durante el procesamiento de CNC.

5.2 Análisis de fuentes

N170

En el GA la media de la N170 en CC nos indican que la máxima actividad cerebral se proyecta en el giro fronto orbital lateral derecho, y en CNC la máxima actividad cerebral se proyecta en el cuneus derecho.

En el GC la media de la N170 en CC y CNC nos indican que la máxima actividad de energía cerebral se proyecta en el giro parahipocampal derecho.

N 400

En el GA la media de la N 400 en CC nos indican que la máxima actividad cerebral se proyecta en el uncus derecho, y en CNC la proyección de la energía máxima cerebral se proyecta en el giro orbito frontal medial izquierdo.

En el GC en CC la máxima de la energía en la N400 se proyecta en el cíngulo izquierdo, mientras que en CNC la media de la máxima energía se proyecta en el cíngulo derecho.

5.3 Diferencias Significativas

5.3.1 Entre condiciones CC vs CNC

N170

La T^2 Hotelling de los análisis de fuentes BMA en el grupo con autismo (GA) entre estímulos de CC y CNC nos indican una reducción significativa de la actividad cerebral en la N170 proyectada en áreas: frontal bilateral; occipitotemporal y supra marginal derecha cuando se presentan estímulos de CNC.

Las diferencias significativas T^2 Hotelling de las soluciones BMA en el grupo de control entre CC y CNC de la N170 nos indican una reducción significativa de la actividad cerebral proyectada en áreas: temporal, angular y frontal medial derecho y un aumento en el frontal medio derecho cuando los estímulos son de CNC.

N400

En el GA la T^2 Hotelling de las soluciones inversas BMA entre estímulos de CC y CNC, en la N400 los resultados muestran una reducción significativa de la actividad

cerebral proyectada en áreas: fusiforme derecha, occipitotemporal bilateral, pre frontal izquierdo y un aumento de la energía proyectada en áreas: occipitales derechas ante estímulos de CNC

En el GC la T^2 de Hotelling de las soluciones inversas BMA entre estímulos de CC y CNC, en la N400 los análisis muestran un aumento de la actividad cerebral proyectada en el área occipital izquierda ante estímulos CNC.

5.3.2 Entre grupos GA vs GC

N170

La T^2 de Hotelling de los análisis de fuentes BMA de la N170 de los estímulos de caras conocidas entre GA y GC nos indican que en el GA se da un aumento significativo de la actividad cerebral en estructuras cerebrales del cíngulo, del uncus, la ínsula, el temporal y el giro occipitotemporal izquierdo y áreas frontales, y una reducción significativa de la misma en áreas de la formación del hipocampo izquierdo. Y encontramos que en el GC existe un aumento de la actividad cerebral con proyección en el orbito frontal lateral derecho e hipocampo.

La T^2 de Hotelling de los análisis de fuentes BMA en estímulos de caras no conocidas entre GA y GC en la N170 nos indican que en el GA se da un aumento significativo de la actividad cerebral proyectada en áreas, frontales, temporal, parietal, occipitotemporal y occipital bilateral; para hipocampo, tálamo y putamen izquierdo. Y en el GC aparece un aumento de la actividad cerebral que se proyecta en el giro frontal superior derecho.

N400

La T^2 de Hotelling de los análisis de fuentes BMA de la N400 en estímulos de CC entre GA y GC nos indican que el GA presenta un aumento significativo de la actividad cerebral proyectada en áreas frontal, temporal, parietal inferior y occipital derecho y una reducción de la energía proyectada en el área post central izquierda.

La T^2 de Hotelling de los análisis de fuentes BMA de la N400 en estímulos de CNC entre el GA y el GC nos indican que en el GA en frontal, temporal formación del hipocampo y cerebelo derecho se presenta un aumento significativo de la actividad cerebral.

En el lóbulo occipital el aumento de la actividad cerebral se proyecta en áreas: lingual bilateral, precuneus derecho y occipital superior izquierdo, mientras que la reducción de la energía se proyecta en el polo occipital y occipital medio e inferior izquierdo. En áreas occipitotemporales aumenta la actividad cerebral. En el giro parahipocampal el aumento de la actividad cerebral se proyecta sobre el izquierdo, mientras que se reduce la energía en el derecho.

6. CONCLUSIONES

1. En relación con nuestra primera hipótesis en la que se planteaba la existencia de diferencias significativas entre los grupos (niños con autismo y grupo control), en la latencia de la onda N170 para la condición de caras conocidas (CC), se confirma nuestra hipótesis: hemos encontrado que si aparecen diferencias significativas, y una menor latencia, es decir una respuesta adelantada en la onda N170 cuando los niños con

autismo ven caras conocidas (CC) en comparación con el grupo de control.

2. En relación con nuestra segunda hipótesis en la que se planteaba la existencia de diferencias significativas en el grupo de niños con autismo de la latencia de la onda N170 en la condición de caras no conocidas (CNC), se confirma nuestra hipótesis: hemos encontrado que la respuesta se adelanta significativamente en comparación con el grupo de niños control cuando los niños con autismo a los 170 msg ven una cara no conocida (CNC).

3. En relación con nuestra tercera hipótesis en la que se planteaba la existencia de diferencias significativas entre grupos en la latencia de la onda N400 en la condición de caras conocidas (CC), se confirma parcialmente nuestra hipótesis: hemos encontrado que si existen diferencias, pero estas no son significativas, mostrando una menor latencia, es decir una respuesta adelantada a favor de los niños con autismo en la onda N400, y no siendo significativa la diferencia entre los grupos al ver caras conocidas (CC) a los 400 msg.

4. En relación con nuestra cuarta hipótesis en la que se planteaba la existencia de diferencias significativas en el grupo de niños con autismo en la latencia de la onda N170 cuando ven caras conocidas y caras no conocidas (CC vs CNC), confirmándose nuestra hipótesis al existir significativamente una menor latencia a favor de las caras conocidas (CC) en el grupo de niños con autismo.

5. En relación con nuestra quinta hipótesis en la que se planteaban diferencias significativas en el grupo de niños con autismo (GA) en la localización de fuentes cuando se observan caras conocidas (CC) y no conocidas (CNC) en la onda N170,

hemos encontrado que existe un aumento de la actividad cerebral en áreas frontales bilaterales, temporal derecho, occipital derecho, y del sistema límbico al ver caras que conocen (CC) a favor del grupo de niños con autismo. Estas zonas de activación que están implicadas en la toma de decisiones y la consciencia y forman parte de la ruta del procesamiento y de la identificación de caras en el cerebro. Por otro lado hemos encontrado que existe una reducción de la energía cerebral en el grupo de niños con autismo en el área supramarginal derecho cuando observan caras no conocidas (CNC).

6. En relación con nuestra sexta hipótesis en la que se planteaban diferencias significativas en el grupo de niños con autismo en la localización de fuentes cerebrales cuando se observan caras conocidas (CC) y no conocidas (CNC) en la onda N400, hemos encontrado que existen diferencias significativas con un aumento significativo de la energía en áreas frontales bilaterales y occipitotemporal bilateral, así como el giro fusiforme derecho cuando los niños ven caras conocidas (CC). Así mismo, hemos encontrado en el grupo de niños con autismo que existen diferencias significativas, observándose una reducción significativa de la energía cerebral proyectada en áreas fusiforme derecha, occipitotemporal bilateral, prefrontal izquierdo y un aumento de la energía occipital derecha ante estímulos de de caras no conocidas (CNC).

7. Como conclusión final se observa en los resultados que existe mayor activación cerebral general para realizar cualquier proceso de reconocimiento facial en niños con autismo que en el grupo de niños control, lo que podría estar indicando un cerebro hiperactivado, que como consecuencia consume o necesita más energía que el cerebro del desarrollo ordinario para realizar estos procesos cognitivos.

1. INTRODUCCIÓN AL AUTISMO

1.1 Autismo, breve historia

El término autismo proviene del griego “autos” y significa sí mismo. La primera vez que fue utilizado, por Bleuler (1911), era para referirse a un trastorno del pensamiento que solamente aparecía en algunos pacientes esquizofrénicos. Es cierto que Bleuler fue el primero que utilizó el término *autismo*, pero sin embargo se considera a Leo Kanner (1943) el identificador de este trastorno infantil gracias a la observación de once niños que sufrían alteraciones extrañas y no parecidas a ninguna otra enfermedad psicopatológica.

De este modo Kanner (1943) lo describe como un síndrome conductual que se manifiesta por una alteración del lenguaje, de las relaciones sociales y los procesos cognitivos en las primeras etapas de la vida. Kanner (1943) entendió esta sintomatología como una alteración del contacto socio-afectivo, lo que supuso que en las dos décadas posteriores, la mayor parte de las investigaciones identificaran al autismo con trastornos emocionales, enfoque que desarrolló profundamente la escuela psicoanalítica.

A partir de los años 60, comienzan a diversificarse las líneas de investigación. Una de las más notables es la que, como hipótesis explicativa del autismo postula la existencia de una alteración del desarrollo del lenguaje. Estas aportaciones conducen a una visión más compleja del autismo.

En los años 70 y 80, con la aparición de las nuevas técnicas de exploración neurológica, neuropsicológica, neurofisiológica, así como el tratamiento conductual se da un espectacular avance en el conocimiento de este trastorno.

En estos años encontramos a Rutter (1978) que discrepó en lo que había postulado Kanner en lo referente al contacto afectivo como rasgo primario y las alteraciones lingüísticas como síntoma secundario de la alteración afectiva.

Rutter (1978) propone la siguiente definición: *“El autismo proviene de un origen orgánico cerebral y también un síndrome conductual caracterizado por diversos síntomas que son comunes a todos los niños autistas y específicos de este trastorno”*.

Durante muchos años ha habido una falta de acuerdo entre si todo venía de factores cognitivos o de los factores socioafectivos. Actualmente los clínicos lo describen cómo un trastorno generalizado del desarrollo.

1.2 Trastornos del espectro autista

Leo Kanner (1943), en Estados Unidos y Hans Asperger (1944), en Austria, describieron unos cuadros clínicos que hoy se incluyen en los denominados Trastornos del Espectro Autista (actualmente todavía trastornos generalizados del desarrollo). A lo largo de los años transcurridos desde entonces la comprensión y la clasificación de estos trastornos ha ido variando en función de los hallazgos científicos.

En los años cincuenta fueron considerados como un trastorno psicogénico: el “autismo”, con márgenes claros y presentación clínica similar en todos los pacientes. En algunos países fueron concebidos como el resultado de un deficiente trato familiar y cercano a las psicosis.

Los estudios disponibles a partir de los años setenta mostraron la falsedad de estas nociones y se empezó a entender al autismo como un trastorno del desarrollo de ciertas

capacidades infantiles (de la socialización, la comunicación y la imaginación) y las clasificaciones internacionales los ubicaron en el eje correspondiente a otros problemas ligados al desarrollo. Se acuñó entonces el término Trastornos Generalizados del Desarrollo (TGD), un término no muy afortunado, ya que no “todo” el desarrollo se afecta, pero que aún se retiene en los manuales vigentes.

A partir de la década de los 70, se incorporaron también conceptos que han establecido definitivamente la visión de estos trastornos. Lejos de constituir un problema único, se identificaron trastornos diferentes; se reconoció la presencia de cuadros parciales; se apreció la variabilidad de los síntomas con la edad y el grado de afectación; se describió su asociación con otros problemas del desarrollo y se aceptó de manera prácticamente universal que se debían a problemas relacionados con un mal funcionamiento cerebral.

En los últimos años se incorpora el término trastornos del espectro autista (TEA), con el que parece adecuado sintonizar. Además de los aspectos ya aceptados en la denominación TGD, el término TEA resalta la noción dimensional de un “continuo” (no una categoría), en el que se altera cualitativamente un conjunto de capacidades en la interacción social, la comunicación y la imaginación. Esta semejanza no es incompatible con la diversidad del colectivo: diversos trastornos; diversa afectación de los síntomas clave, desde los casos más acentuados a aquellos rasgos fenotípicos rozando la normalidad; desde aquellos casos asociados a discapacidad intelectual marcada, a otros con alto grado de inteligencia; desde unos vinculados a trastornos genéticos o neurológicos, a otros en los que aún no somos capaces de identificar las anomalías biológicas subyacentes.

El término TEA facilita la comprensión de la realidad social de estos trastornos e

impulsa el establecimiento de apoyos para las personas afectadas y sus familiares. No obstante, para la investigación es imprescindible la utilización de clasificaciones internacionales, el establecimiento de los subgrupos específicos y la descripción sus características.

Disponemos hoy de dos sistemas de clasificación diagnóstica: uno el establecido por la Asociación Psiquiátrica Norteamericana, el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (APA, 2002), que se encuentra en su cuarta versión revisada y que constituye el sistema más utilizado para la investigación internacional de calidad; y otro, el desarrollado por la Organización Mundial de la Salud, la Clasificación Internacional de Enfermedades (OMS, 1992), en su décima versión, que se utiliza de manera oficial para codificar las enfermedades en muchos países. Aunque es predecible que en el futuro tendremos un sistema homogéneo de clasificación, hemos decidido reflejar el grado actual del conocimiento, incluyendo aquí los trastornos y criterios recogidos en ambas clasificaciones. Es obvio que, por el momento, resulta estrictamente necesario señalar en toda investigación o, incluso, en el proceso de elaboración de un informe diagnóstico, cuál de las dos clasificaciones se utiliza como marco de referencia.

1.3 Definición de Autismo

1.3.1 Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM- IV-TR)

1.3.1.1 Trastorno Autista

A. Existe un total de 6 (o más) ítems de 1, 2 y 3, con por lo menos dos de 1, y uno de 2 y de 3:

1. alteración cualitativa de la interacción social, manifestada al menos por dos de las

siguientes características:

(a) importante alteración del uso de múltiples comportamientos no verbales, como son contacto ocular, expresión facial, posturas corporales y gestos reguladores de la interacción social.

(b) incapacidad para desarrollar relaciones con compañeros adecuadas al nivel de desarrollo.

(c) ausencia de la tendencia espontánea para compartir con otras personas disfrutes, intereses y objetivos (p. ej., no mostrar, traer o señalar objetos de interés).

(d) falta de reciprocidad social o emocional.

2. alteración cualitativa de la comunicación manifestada al menos por dos de las siguientes características:

(a) retraso o ausencia total del desarrollo del lenguaje oral (no acompañado de intentos para compensarlo mediante modos alternativos de comunicación, tales como gestos o mímica).

(b) en sujetos con un habla adecuada, alteración importante de la capacidad para iniciar o mantener una conversación con otros.

(c) utilización estereotipada y repetitiva del lenguaje o lenguaje idiosincrásico.

(d) ausencia de juego realista espontáneo, variado, o de juego imitativo social propio del nivel de desarrollo.

3. patrones de comportamiento, intereses y actividades restringidas, repetitivas y estereotipadas, manifestados por lo menos mediante una de las siguientes características:

(a) preocupación absorbente por uno o más patrones estereotipados y restrictivos de

interés que resulta anormal, sea en su intensidad, sea en su objetivo

(b) adhesión aparentemente inflexible a rutinas o rituales específicos, no funcionales

(c) manierismos motores estereotipados y repetitivos (p. ej., sacudir o girar las manos o dedos, o movimientos complejos de todo el cuerpo).

(d) preocupación persistente por partes de objetos.

B. Retraso o funcionamiento anormal en por lo menos una de las siguientes áreas, que aparece antes de los 3 años de edad: 1 interacción social, 2 lenguaje utilizado en la comunicación social o 3 juego simbólico o imaginativo.

C. El trastorno no se explica mejor por la presencia de un trastorno de Rett o de un trastorno desintegrativo infantil.

1.3.2 Décima revisión de la clasificación internacional de enfermedades. CIE-10

1.3.2.1 Autismo infantil

A. Presencia de un desarrollo anormal o alterado desde antes de los tres años de edad.

Deben estar presentes en al menos una de las siguientes áreas:

1) Lenguaje receptivo o expresivo utilizado para la comunicación social.

2) Desarrollo de lazos sociales selectivos o interacción social recíproca.

3) Juego y manejo de símbolos en el mismo.

B. Deben estar presentes al menos seis síntomas de (1), (2) y (3), incluyendo al menos dos de (1) y al menos uno de (2) y otro de (3):

1) Alteración cualitativa de la interacción social recíproca. El diagnóstico requiere la presencia de anomalías demostrables en por lo menos tres de las siguientes áreas:

a) Fracaso en la utilización adecuada del contacto visual, de la expresión facial, de

la postura corporal y de los gestos para la interacción social.

b) Fracaso del desarrollo (adecuado a la edad mental y a pesar de las ocasiones para ello) de relaciones con otros niños que impliquen compartir intereses, actividades y emociones.

c) Ausencia de reciprocidad socio-emocional, puesta de manifiesto por una respuesta alterada o anormal hacia las emociones de las otras personas, o falta de modulación del comportamiento en respuesta al contexto social o débil integración de los comportamientos social, emocional y comunicativo.

d) Ausencia de interés en compartir las alegrías, los intereses o los logros con otros individuos (por ejemplo, la falta de interés en señalar, mostrar u ofrecer a otras personas objetos que despierten el interés del niño).

2) Alteración cualitativa en la comunicación. El diagnóstico requiere la presencia de anomalías demostrables en, por lo menos, una de las siguientes cinco áreas:

a) Retraso o ausencia total de desarrollo del lenguaje hablado que no se acompaña de intentos de compensación mediante el recurso a gestos alternativos para comunicarse (a menudo precedido por la falta de balbuceo comunicativo).

b) Fracaso relativo para iniciar o mantener la conversación, proceso que implica el intercambio recíproco de respuestas con el interlocutor (cualquiera que sea el nivel de competencia en la utilización del lenguaje alcanzado),

c) Uso estereotipado y repetitivo del lenguaje o uso idiosincrásico de palabras o frases.

d) Ausencia de juegos de simulación espontáneos o ausencia de juego social imitativo en edades más tempranas.

3) Presencia de formas restrictivas, repetitivas y estereotipadas del comportamiento, los

intereses y la actividad en general. Para el diagnóstico se requiere la presencia de anomalías demostrables en, al menos, una de las siguientes seis áreas:

- a) Dedicación apasionada a uno o más comportamientos estereotipados que son anormales en su contenido. En ocasiones, el comportamiento no es anormal en sí, pero sí lo es la intensidad y el carácter restrictivo con que se produce.
- b) Adherencia de apariencia compulsiva a rutinas o rituales específicos carentes de propósito aparente.
- c) Manierismos motores estereotipados y repetitivos con palmadas o retorcimientos de las manos o dedos, o movimientos completos de todo el cuerpo.
- d) Preocupación por partes aisladas de los objetos o por los elementos ajenos a las funciones propias de los objetos (tales como su olor, el tacto de su superficie o el ruido o la vibración que producen).

C. El cuadro clínico no puede atribuirse a las otras variedades de trastorno generalizado del desarrollo, a trastorno específico del desarrollo de la comprensión del lenguaje (F80.2) con problemas socioemocionales secundarios, a trastorno reactivo de la vinculación en la infancia (F94.1) tipo desinhibido (F94.2), a retraso mental (F70-72) acompañados de trastornos de las emociones y del comportamiento, a esquizofrenia (F20) de comienzo excepcionalmente precoz, ni a síndrome de Rett (F84.2).

1.3.2.2 Autismo atípico

A. Presencia de un desarrollo anormal o alterado aparecido a los tres o después de los tres años de edad (el criterio es como el del autismo a excepción de la edad de comienzo).

B. Alteraciones cualitativas en la interacción social recíproca o alteraciones cualitativas en la comunicación o formas de comportamiento, intereses o actividades restrictivas, repetitivas y estereotipadas (el criterio es como para el autismo a excepción de que no es necesario satisfacer los criterios en términos del número de áreas de anormalidad).

C. No se llega a satisfacer los criterios diagnósticos de autismo (F84.0).

El autismo puede ser atípico tanto en la edad de comienzo (F84.11) como por sus manifestaciones clínicas (F84.12). Un quinto dígito permite diferenciarlos con fines de investigación. Los síndromes que no puedan incluirse en uno de ellos se codificarán como F84.12.

1.4 El concepto de Espectro Autista

En 1979, Wing y Gould (1979) dirigieron un estudio epidemiológico de todos los niños que vivían en la zona de Camberwell, en el sur de Londres. Del total de la población de una edad inferior a 15 años (35.000) se pasó a supervisar a todos los niños registrados por los servicios sociales, educativos y de salud (914) en total. A partir de este grupo, los niños eran seleccionados si tenían dificultades de aprendizaje graves y/o si presentaban alguno de los siguientes síntomas: alteración social, trastornos del lenguaje verbal y no verbal y actividades repetitivas o estereotipadas.

De esta selección surgió un grupo de 132 niños, del que todos asistían a colegios especiales, y de edades comprendidas entre los 2 y los 18 años (en el momento de la evaluación). Los niños pasaron por pruebas médicas y psicológicas, y se entrevistó a los terapeutas con la Escala de Habilidades, Comportamientos y Discapacidades (Wing y col., 1978).

Wing y Gould (1978) concluyeron que “todos los niños con alteraciones sociales tenían un comportamiento estereotipado y repetitivo, y casi todos presentaban una ausencia total o anormalidades en el lenguaje y las actividades simbólicas. Por consiguiente, el estudio demostraba una fuerte tendencia a que estos problemas se den juntos”.

Del estudio de Wing y Gould en el año 1979 pueden extraerse dos ideas importantes:

- 1) El autismo en sentido estricto es sólo un conjunto de síntomas. Puede asociarse a muy distintos trastornos neurobiológicos y a niveles intelectuales muy variados. En el 75% de los casos, el autismo se acompaña de retraso mental.
- 2) Existen muchos retrasos y alteraciones del desarrollo que se acompañan de síntomas autistas sin ser propiamente cuadros de autismo.

Los términos TGD (Trastornos Generalizados del Desarrollo) y TEA (Trastornos del Espectro Autista) engloban, así, un amplio abanico de trastornos neuroevolutivos que comparten la triada de alteraciones descrita (Wing y col., 1979). El grupo de alteraciones nucleares que se conocen como triada de Wing incluye:

- Alteración cualitativa de la alteración social recíproca (socialización).
- Alteración cualitativa de la comunicación verbal y no verbal y la actividad imaginativa (comunicación e imaginación).
- Un repertorio notablemente reducido de actividades e intereses.

Rivière (1998) elaboró con mayor profundidad el concepto de espectro autista, la consideración del autismo como un continuo de diferentes dimensiones, y no como una categoría única y que en su opinión, permite reconocer a la vez lo que hay de común

entre las personas con autismo, lo que hay en común de éstas con otras que presentan rasgos autistas en su desarrollo, y también lo que hay de diferente en ellas.

Rivière señala seis factores principales de los que dependen la naturaleza y expresión concreta de las alteraciones que presentan las personas con espectro autista en las dimensiones que siempre están alteradas (la comunicación y lenguaje, la anticipación y la flexibilidad, y las relaciones sociales):

1. *La asociación o no del autismo con retraso mental más o menos severo* (o, lo que es lo mismo, del nivel intelectual o cognitivo);
2. *la gravedad del trastorno que presenta;*
3. *la edad (el momento evolutivo) de la persona autista;*
4. *el sexo:* el trastorno autista afecta con menos frecuencia, pero con mayor grado de alteración a mujeres que a hombres;
5. *la adecuación y eficiencia de los tratamientos utilizados y de las experiencias de aprendizaje;*
6. *el compromiso y apoyo de la familia.*

Puede establecerse, por tanto, que la efectividad y naturaleza de los tratamientos va a depender de la ubicación de la persona con autismo en las diferentes dimensiones. Con este propósito y dada la importancia práctica del concepto de espectro autista, Rivière (1998) diseña un conjunto de 12 dimensiones que se alteran sistemáticamente en los cuadros de autismo y en todos aquellos que implican espectro autista.

1. Trastorno cualitativos de la relación social
2. Trastornos de las capacidades de referencia conjunta (acción,

atención y preocupación conjunta)

3. Trastorno de las capacidades ínter subjetivas y mentalistas.
4. Trastorno de las funciones comunicativas
5. Trastornos cualitativos del lenguaje expresivo
6. Trastornos cualitativos del lenguaje receptivo
7. Trastornos de las competencias de anticipación
8. Trastornos de la flexibilidad mental y comportamental
9. Trastornos del sentido de la actividad propia
10. Trastornos de la imaginación y de las capacidades de ficción
11. Trastornos de la imitación
12. Trastornos de la suspensión (la capacidad de hacer significantes)

Una posible forma de entender las relaciones que se establecen entre el autismo, como trastorno nuclear y prototípico, que es el definido como Trastorno Específico en Autismo, los Trastornos Generalizados del Desarrollo y los Trastornos de Espectro Autista es la representación gráfica que se ejemplifica en la figura 1.

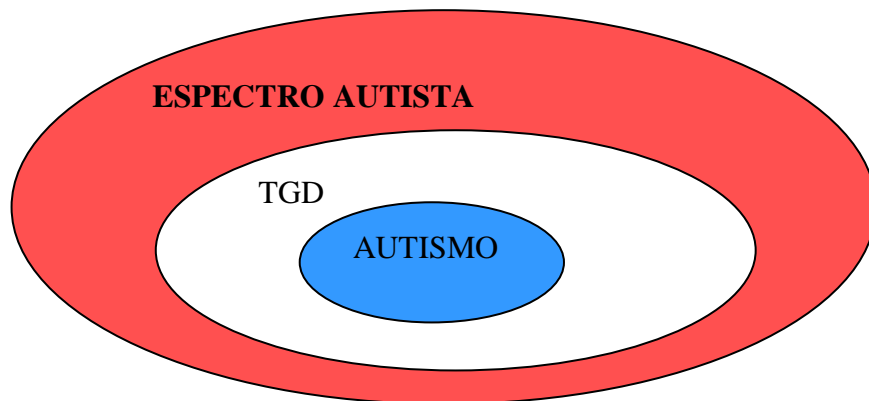


Figura 1. Relaciones entre Autismo, Trastornos Generalizados del Desarrollo y Espectro Autista

Como puede observarse en primer lugar, todo diagnóstico de autismo es también un trastorno generalizado del desarrollo y un trastorno de espectro autista.

En segundo lugar, no podemos asumir que un trastorno generalizado del desarrollo (por ejemplo, síndrome de Rett o trastorno desintegrativo de la infancia) sea estrictamente un cuadro de autismo, aunque sigue siendo un trastorno de espectro autista.

Por último, el trastorno de un niño con espectro autista (por ejemplo, con un retraso mental severo con rasgos autistas) no puede ser entendido ni como un trastorno generalizado del desarrollo ni como cuadro de autismo.

Los trastornos generalizados del desarrollo son a día de hoy en el DSM-IV-TR (APA, 2002):

- Trastorno autista
- Síndrome de Asperger
- Síndrome de Rett

- Trastorno desintegrativo de la infancia
- Trastorno generalizado del desarrollo no especificado

Como hemos dicho dentro de los trastornos de espectro autista incluimos aquellos que tienen alteradas cualitativamente las capacidades de interacción social, imaginación y ficción y comunicación y lenguaje; de esta manera también incluimos en los trastornos de espectro autista un amplio abanico de síndromes y trastornos entre los que figuran el Síndrome de X frágil, Trastornos graves del lenguaje, retrasos mentales con rasgos autistas...

1.5 Bases biológicas del autismo infantil

En la actualidad se reconoce internacionalmente que los trastornos incluidos dentro del espectro autista (TEA), son trastornos neuropediátricos evolutivos que presentan una amplia variedad de expresiones clínicas y que son el resultado de una disfunción del desarrollo del sistema nervioso central (SNC).

Las causas orgánicas del autismo son hasta el momento desconocidas, sin embargo las manifestaciones clínicas del cuadro presentan características comunes.

Las investigaciones de las últimas décadas han demostrado el origen neurobiológico del autismo: según estudios en los TEA se afectan los procesos de diferenciación neuronal y sináptica que tienen lugar en momentos muy tempranos de la ontogénesis cerebral (Muñoz-Yunta y col., 2004).

Los trabajos más destacados según Valdizan (2003) sobre los aspectos funcionales en la etiología del autismo son aquellos que emplean técnicas de neuroimagen funcional y

técnicas neurofisiológicas y que buscan encontrar una posible implicación de las distintas estructuras cerebrales en la génesis del trastorno.

Dentro de las bases biológicas del autismo contamos con diferentes hallazgos; Los principales resultados de esos hallazgos y las conclusiones de algunos estudios son:

1.5.1 Hallazgos genéticos

Dentro de los hallazgos genéticos, tomamos como referencia los estudios de gemelos, en los que observamos que los estudios de gemelos y de agregación familiar indican que las variables genéticas se encuentran indudablemente implicadas en la génesis del autismo (Hallmayer y cols., 1996; Le Couteur y cols., 1996; Fombone y cols., 1997). Se ha demostrado que el riesgo de recurrencia para el autismo entre hermanos es al menos 75 veces superior al de la población general, y que la tasa de concordancia para los gemelos monocigóticos es mucho más alta que para los gemelos dicigóticos. También se encuentra en la literatura que dentro de los estudios familiares se apoyan la existencia de un posible marcador bioquímico (niveles bajos de dopamina-beta-hidroxilasa) (Smalley y cols., 1988).

1.5.2 Ejemplo de Estudio con gemelos

Le Couteur y cols., (1996) se examinaron los límites diagnósticos del fenotipo conductual del autismo en 28 parejas de gemelos monocigóticos y 20 parejas de gemelos dicigóticos del mismo sexo, donde uno o ambos gemelos tenían autismo. En el co-gemelo que no tenía autismo (es decir, en las parejas discordantes para el autismo)

era frecuente encontrar alteraciones del lenguaje en la infancia y déficits sociales que persistían en el estado adulto. La concordancia para este fenotipo más amplio era mucho mayor en los gemelos monocigóticos que en los dicigóticos, lo que indica la existencia de un fuerte componente genético.

1.5.3 Estudios Familiares

Otra afirmación que se recoge es que el autismo muestra una clara tendencia a presentarse en familias (Jorde y cols., 1990). La prevalencia de autismo entre los hermanos de los niños con autismo se sitúa entre el 3-6%, tanto en muestras clínicas como en estudios epidemiológicos y aunque el porcentaje es pequeño, es 50-100 veces más alto de lo esperado (Fombonne y cols., 1997).

Bolton y cols., (1994) examinaron las tasas acumuladas de autismo en los hermanos de sujetos con autismo. Estos autores hallaron una tasa de "trastornos del desarrollo" en el 5.8% de los hermanos, en comparación con el 0% de los hermanos de sujetos con Síndrome de down. Asimismo, describieron un incremento de la tasa de prevalencia de una combinación de alteraciones cognitivas/comunicativas menos severas con afectación social y/o conductas estereotipadas.

En otro estudio revisado, Spiker y cols., (1994) evaluaron a 44 familias que contaban con dos o más niños con autismo como parte de un estudio de ligamiento genético en el autismo y se concluyó que los hermanos de los niños con autismo no eran significativamente concordantes para la mayoría de las características del autismo, para el CI y para la habilidad verbal. Sin embargo, se encontraron concordancias significativas para las conductas relacionadas con los rituales y el juego repetitivo, así

como para las alteraciones en la expresión y comprensión facial de las emociones.

1.5.4 Más hipótesis genéticas del trastorno

Entre otras hipótesis, se han descrito sobre todo diferencias de sexo (niños 3 ó 4 veces más frecuentes que las niñas) en distintas familias con autismo, lo que refuerza la posibilidad de un modo de transmisión ligado al sexo, siguiendo esta línea, Hallmayer y cols., (1996) examinaron en 77 familias con múltiples casos de autismo la hipótesis de la transmisión ligada al cromosoma X. Sus resultados indicaron que el autismo no puede seguir exclusivamente un modelo de transmisión ligado al X, sino que en algunas familias sigue un modelo de transmisión autosómico. Por lo tanto, el autismo sería un trastorno genéticamente heterogéneo que implica al menos un locus autosómico con una expresión asociada al sexo, así como un posible locus sobre el cromosoma X.

Y aunque no sabemos cuáles ni qué factores están interviniendo, algunos autores nos citan que a pesar de que los factores genéticos son claramente relevantes en la etiología del autismo, las variables ambientales pueden ser también importantes (Smalley y col., 1996), dichas evidencias las vemos en que la tasa de concordancia para el autismo en gemelos monocigóticos no es del 100%, incluso cuando se considera un fenotipo amplio y también en que las alteraciones inmunológicas descritas en esta enfermedad pueden reflejar la implicación de agentes patógenos externos (Warren y cols., 1990).

1.5.5 Asociación con trastornos genéticos específicos

Las dos patologías genéticas que más ampliamente se han asociado con el autismo son, posiblemente, el Síndrome del X frágil (SXF) (Maes y cols., 1993) y la esclerosis tuberosa (Bolton y col., 1997; Reich y cols., 1997).

Los primeros informes que señalaron la existencia de una relación entre SXF y autismo indicaron que esta alteración aparecía en al menos el 16% de los casos de autismo. Posteriormente se ha constatado que dicha tasa es considerablemente menor, o incluso existen dudas de esa concordancia entre ambos trastornos.

Maes y col., (1993) describieron que una alta proporción de los pacientes con SXF exhibían un número limitado de características conductuales específicas que pertenecían al espectro de trastornos generalizados del desarrollo. Sin embargo, los rasgos centrales del autismo, es decir, la alteración cualitativa de la relación social y la interacción social, no se encontraron en general en el grupo con SXF.

Por otro lado, la esclerosis tuberosa ha sido también típicamente asociada con el autismo, Hunt y Dennis (1987) informaron que el 50% de los niños con esclerosis tuberosa (ET) mostraban conductas típicas del autismo. Más recientemente, se ha constatado, sin embargo, que dicho porcentaje es sensiblemente menor. Así, Hunt y col., (1993) encontraron que el 24 % de los niños con ET cumplían los criterios del DSM-III-R para el autismo.

1.5.6 Hallazgos neuroinmunológicos

El autismo se ha relacionado con diversas alteraciones inmunológicas. Zimmerman y col., (1993) y, posteriormente, Van Gen y col., (1997), realizaron dos revisiones de los principales estudios sobre inmunología y autismo. Dentro de las hipótesis trabajadas tenemos:

a) Hipótesis viral. El autismo se ha asociado con numerosas infecciones prenatales, casi siempre de origen viral: rubéola, citomegalovirus, varicela zoster, herpes simple y, en ocasiones, también con toxoplasmosis. La relación mejor documentada es, posiblemente, con la rubéola. Así, en un estudio longitudinal con 243 niños con rubéola congénita se encontró una tasa alta de niños con autismo y de rasgos típicos en el autismo (4% de autismo y 9% de rasgos autistas). Todo ello sugiere que las infecciones víricas prenatales que afectan al cerebro podrían producir, al menos en un subgrupo de sujetos, un cuadro clínico compatible con el autismo (Chess, 1977). Sin embargo, los resultados de los estudios sobre el papel de las infecciones víricas prenatales en la etiología del autismo infantil son contradictorios. Sin embargo Deykin y col., (1979) no encontraron una correlación significativa entre el autismo y las infecciones víricas de la madre durante el embarazo.

b) Hipótesis autoinmune. Está apoyada en la idea de que la alteración en los mecanismos de auto-reconocimiento, o autoinmunidad, se caracteriza por la presencia de reacciones inmunológicas celulares y/o humorales contra componentes del propio organismo.

A mediados de los años 70, se publicaron varios estudios que demostraban que algunos

niños con autismo no parecían desarrollar anticuerpos en respuesta a la vacunación para impedir el desarrollo de la rubeola (Stubbs, 1976). En principio, se formularon dos explicaciones alternativas para intentar explicar esa ausencia de respuesta inmune en este subgrupo de sujetos con autismo. En primer lugar, se sugirió la existencia de una infección viral primaria "in utero" que afectaría al correcto funcionamiento del sistema inmune. Una de las consecuencias podría ser la inducción de tolerancia al virus, que no era posteriormente reconocido como un antígeno extraño. En segundo lugar, se planteó la existencia de una alteración prenatal primaria en la inmunidad mediada por las células T, que haría al feto más susceptible a infecciones virales, con el consiguiente daño al sistema nervioso central. Para comprobar esta última hipótesis, Stubbs (1977) examinó a 12 niños con autismo y 13 controles con desarrollo típico en cuyos resultados reflejaron que la alteración en la población de células T parecía estar asociada con el autismo y que la posible disfunción de dichas células podría contribuir al desarrollo de mecanismos autoinmunes en la enfermedad.

En otro estudio de células NK (relacionadas con el mecanismo autoinmune) con 31 sujetos diagnosticados de autismo, Warren y cols., (1990) se vieron que la relación entre estas células NK y el desarrollo de autismo no estaba clara. Se ha sugerido entonces la existencia de una predisposición genética a una deficiencia de la actividad NK, que incrementaría el riesgo de que el feto o el neonato sufriera algún tipo de daño neurológico producido por un virus. Una segunda posibilidad que se encuentra es que las alteraciones inmunológicas estén relacionadas con los efectos inmunológicos directos provocados por las elevadas concentraciones de serotonina descritas en esta patología.

c) Inmunidad humoral (inmunoglobulinas y autoanticuerpos):

Los estudios sobre inmunoglobulinas en niños con autismo han arrojado resultados contrapuestos. Así, aunque algunos investigadores no han encontrado un incremento anormal de los niveles de inmunoglobulinas (Ig), otros sí que han observado niveles elevados de algunas inmunoglobulinas (especialmente IgG) en niños con autismo (Van Gent y cols., 1997).

Un resultado sobre la inmunidad humoral es el estudio de Cook y cols., (1993) que evidenció el incremento significativo de la inhibición por los anticuerpos en la fracción IgG, que inhibían la unión a los receptores alfa-2 en los niños con autismo y en sus familiares de primer grado, en comparación con los controles sanos. Dichos resultados sugieren que tanto los niños con autismo como sus familiares más cercanos tienen autoanticuerpos contra los receptores alfa-2.

d) Tolerancia e inmunoreactividad materno-fetal. En diversos estudios se han detectado anticuerpos maternos reactivos a las proteínas antigénicas expresadas sobre las membranas celulares de los linfocitos paternos en parejas con una historia de abortos recurrentes tras partos previos con niños con desarrollo ordinario. Sobre la base de dichos trabajos, Warren y cols., (1990) investigaron la posible conexión entre autismo y una alteración de la respuesta inmunológica materna a antígenos fetales que son también expresados sobre los linfocitos de los padres; observaron que el 54% de madres con un niño con autismo mostraron una reacción citotóxica significativamente elevada a los linfocitos de su hijo, frente al 10% de los controles. En todos los casos en los que el plasma materno reaccionó a los linfocitos del niño con autismo, reaccionó también a los linfocitos del padre. Los autores plantearon como hipótesis que los anticuerpos

maternos podrían ser directamente responsables del daño inmunológico al tejido neural del feto.

1.5.7 Hallazgos neuroquímicos

1.5.7.1 El Papel de la Serotonina

Desde principios de los años 60 los investigadores han intentado encontrar alteraciones en los sistemas de neurotransmisores en autismo. En numerosos pacientes con autismo se ha descrito una disfunción del sistema serotoninérgico. El primer estudio que relacionaba las concentraciones de serotonina con los síntomas del autismo fue realizado por Schain y Freedman (1961). Estos autores observaron un incremento de los niveles de la serotonina endógena en muestras sanguíneas en el 26% de los sujetos con autismo examinados; pero se ha observado que los resultados con respecto a la serotonina son bastante inconsistentes.

Así, aunque se han encontrado niveles elevados de serotonina en sangre en una cuarta parte de los sujetos con autismo, muchos estudios han puesto de manifiesto que las concentraciones de serotonina no son significativamente altas (Bailey y cols., 1996).

Paralelamente en otro estudio McDougle y cols., (1996) investigaron las respuestas conductuales y bioquímicas del precursor de la serotonina (triptófano) y en cuyos resultados se observa el apoyo a la hipótesis que manifiesta la existencia de una disregulación en el sistema serotoninérgico en algunos pacientes con autismo y sugiere que la reducción del precursor de la serotonina puede exacerbar algunos síntomas característicos del autismo en algunos pacientes.

1.5.7.2 Otras monoaminas: dopamina, noradrenalina y adrenalina

Un grupo de investigadores Barthelemy y cols., (1988) analizaron los niveles urinarios de catecolaminas (noradrenalina, adrenalina, dopamina) en ocho niños con autismo, y observaron que los niños con autismo mostraron niveles urinarios más bajos de dopamina y más elevados en noradrenalina.

De los estudios, en general revisados, los resultados indican que los índices periféricos de funcionamiento dopaminérgico son normales en el autismo.

1.5.7.3 Opioides endógenos y otros neuropéptidos

Los péptidos opioides endógenos han sido también implicados en la sintomatología del cuadro que se manifiesta clínicamente en el autismo (Tordjman y cols., 1997).

De acuerdo con esta hipótesis, la hiperfunción del sistema opioide endógeno podría explicar la mayor parte de los síntomas asociados con el autismo.

Los estudios de autismo y melatonina en gemelos monocigóticos (Zapella, 1993) encuentran la existencia de una reducción de los niveles de melatonina, en contra de la elevación predicha en el modelo de Chamberlain y Herman (1990). Algunos autores han postulado que el autismo puede reflejar una disfunción en el eje pineal-hipotalámico-hipofisario-adrenal (Hoshino y cols., 1989).

1.5.7.4 Andrógenos

Los andrógenos podrían desempeñar un papel relevante en la génesis del autismo. De hecho, se ha constatado claramente la existencia de una prevalencia marcadamente

superior del autismo en varones que en mujeres. Así mismo, los casos de hipermasculinización en sujetos con autismo junto con los casos descritos de pubertad precoz presentes en el trastorno, tienden a reforzar la idea de una posible alteración en la secreción y funcionamiento de los andrógenos en esta enfermedad. Existen algunas investigaciones, entre ellas destaca la de Tordjman y cols.,(1995) que midieron los niveles plasmáticos de testosterona y de andrógenos en sujetos con autismo y en controles, y los resultados de este estudio indicaron que la secreción de andrógenos no parece estar alterada en el autismo.

1.5.7.5 Gangliósidos

Los gangliósidos son especialmente abundantes en la sustancia gris cerebral y constituyen un marcador bioquímico óptimo sobre el estado de las membranas neuronales y están estrechamente relacionados con la actividad sináptica cerebral.

Encontramos en la literatura que Lekman y cols., (1995) determinaron las concentraciones de los cuatro principales tipos de gangliósidos cerebrales de 20 niños con autismo, 25 controles y 22 niños con trastornos neurológicos sin características clínicas de autismo. Todos los gangliósidos estaban significativamente incrementados sólo en los pacientes con autismo, lo que sugiere un aumento de la actividad sináptica en este trastorno.

1.5.7.6 Otras alteraciones neuroquímicas

Ahlsén y cols., (1993) analizaron en su estudio a controles sanos y sujetos con autismo y vieron que los niveles de PAFG (astroglía) eran casi tres veces más elevados en el

grupo de autismo que en el grupo control. Dichos resultados son indicativos de la presencia de gliosis y de daño cerebral inespecífico en autismo.

1.5.8 Hallazgos en neuroimagen

Desde principios de los años 70 numerosas investigaciones neuropatológicas "postmorten", así como estudios neuroanatómicos utilizando técnicas de neuroimagen, pusieron de manifiesto la existencia de una amplia variedad de alteraciones estructurales y funcionales en personas con autismo. Aunque los resultados no han sido siempre consistentes, las principales anormalidades en el autismo se han localizado en el sistema límbico (lóbulo temporal medial), la corteza cerebral y el cerebelo (Kemper y col., 1993; Bachelier, 1994; Filipek, 1996; Minshew, 1996).

1.5.8.1 Corteza cerebral y lóbulo temporal medial

Las primeras investigaciones neuroanatómicas que utilizaron tomografía computerizada (TC) indicaron la presencia de un patrón de asimetrías cerebrales invertidas en los sujetos con autismo. Sin embargo, en trabajos posteriores mejor controlados no se ha podido confirmar dicha observación. Más recientemente, la mayor resolución de la RM ha permitido mostrar la existencia de malformaciones corticales cerebrales en personas con autismo, aunque no siempre estaban presentes ni implicaban siempre a los mismos lóbulos (Kemper y col., 1993; Filipek, 1996).

Revisando otros estudios de resonancia magnética (RM) encontramos que sugirieron la posibilidad de que exista un incremento del tamaño del cerebro en el autismo. Así Piven y cols., (1995), en un análisis preliminar de 22 sujetos con autismo y 20 controles

evaluados mediante RM, encontraron evidencia de un alargamiento cerebral (volumen del tejido cerebral + volumen del LCR), del tejido total (volumen cerebral LCR), y volumen ventricular lateral total, con el fin de intentar determinar si el incremento en el volumen cerebral era consecuencia de diferencias del tamaño cerebral regional o general y el posible efecto del género en el tamaño cerebral y el patrón de alargamiento. Piven y cols., (1996), analizaron las RMs de una muestra más amplia (26 varones y 9 mujeres) y controles (20 varones, 16 mujeres) utilizando un procedimiento automatizado de medición del volumen cerebral. Sus resultados indicaron que existe un aumento del tamaño cerebral en sujetos con autismo y que las diferencias no son generalizadas sino que parecen ser el resultado de un patrón de alargamiento con incrementos en el tamaño de lóbulos corticales específicos (principalmente temporal, parietal y occipital). Este incremento del volumen cerebral podría ser consecuencia, al menos teóricamente, de tres diferentes procesos relacionados con el desarrollo: un incremento de la neurogénesis, una disminución de la muerte cerebral y/o un incremento de la producción de tejido cerebral no neuronal, como células gliales o vasos sanguíneos.

Otra hipótesis que se trabajó de manera simultánea, fue que el lóbulo frontal podría estar también afectado en el autismo. Zilbovicius y cols., (1995) investigaron la maduración metabólica de la corteza frontal en cinco niños con autismo (33-52 meses de edad) en un estudio longitudinal mediante SPECT. Se realizaron medidas dos veces durante su desarrollo: a los 3-4 años y tres años después. Los resultados indicaron una hipoperfusión transitoria en los niños con autismo a los 3-4 años, que se corresponde con el patrón de perfusión observado en niños con desarrollo evolutivo normal mucho

más mayores. A los 6-7 años, los niveles de perfusión frontal habían alcanzado valores normales. Estos datos sugieren la existencia de un retraso en el proceso de maduración frontal en el autismo.

Kemper y col., (1993) que encontraron cambios neuropatológicos consistentes en regiones del sistema límbico, incluyendo a la formación hipocámpica, amígdala y corteza entorrinal adyacente, cuerpos mamilares y septum. Igualmente otros autores, utilizando RM, (Saitoh y cols., 1995) analizaron el hipocampo, subículo y giro dentado de 33 pacientes con autismo con edades comprendidas entre los 6 y 42 años y 23 controles sanos, emparejados en edad. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en las medidas de dichas estructuras. Sin embargo, las medidas del lóbulo VI y VII del vermis y la región posterior del cuerpo calloso diferían significativamente en más del 9.9%.

En resultados de estudios de EEG, se ha visto que el autismo se ha asociado con diversas patologías que afectan al lóbulo temporal medial, observándose anormalidades en dicha área. Así mismo, en EEG, se observó que las crisis epilépticas del lóbulo temporal son especialmente frecuentes en el autismo (Bachevalier, 1994, 1996).

En cuanto al tamaño de la morfología se ha observado también una reducción del tamaño del cuerpo calloso en pacientes con autismo, localizado principalmente sobre las regiones posteriores, donde se sabe que proyectan fibras del lóbulo parietal (Egaas y cols., 1995). Estos hallazgos apoyan la idea de que el lóbulo parietal puede estar implicado en el autismo, en concordancia con otros trabajos anteriores (Courchesne y cols., 1993).

En otros estudios morfológicos, Raymond y cols., (1996) examinaron la morfología de

las neuronas del hipocampo en dos casos de autismo y dos controles emparejados en edad. Las neuronas de la zona CA4 en los niños con autismo eran más pequeñas en el área del soma. Igualmente, las arborizaciones dendríticas de las neuronas de CA4 y CA1 eran más reducidas que las de los controles

1.5.8.2 Cerebelo y troncoencéfalo

Los primeros estudios con TC indicaron la existencia de un incremento en la amplitud del IV ventrículo y una atrofia cerebelar en los niños con autismo. Dichos resultados fueron confirmados posteriormente utilizando RM, observando además una reducción en el tamaño del vermis cerebelar, un alargamiento del IV ventrículo y una disminución del área del puente desde una perspectiva mediosagital (Bachevalier, 1994; Filipek, 1995, 1996).

Williams y cols., (1980) fueron los primeros autores que describieron una pérdida de neuronas de Purkinje en un paciente con autismo. Todos los estudios con autopsias realizados posteriormente han confirmado dicha disminución de las células de Purkinje en el cerebelo (Bauman y col., 1985, 1990; Ritvo y col., 1986; Arin y cols., 1990; Bauman, 1991). La pérdida parece ser más severa en los lóbulos VI-X del vermis posterior y a nivel de los hemisferios cerebelares posteriores. Esta pérdida de neuronas conduce a una hipoplasia cerebelosa, que ha sido confirmada en diversos estudios con RM. A pesar de todo, los resultados sobre la relación entre hipoplasia del vermis cerebelar y autismo son todavía controvertidos.

Utilizando imágenes de RM Schaeffer y sus colaboradores (Schaeffer y cols., 1996) cuantificaron el vermis cerebelar de sujetos con autismo y controles y concluyeron que

la hipoplasia del vermis cerebelar no representa un marcador neuroanatómico específico del autismo y, por lo tanto, la disgenesia cerebelar no es posiblemente la única responsable del cuadro clínico de este trastorno.

Rumsey y cols., (2000) observó la presencia de un déficit metabólico en el córtex frontal y cerebelo. En otro estudio Hisaoka y cols., (2001) se reflejó una disminución de la concentración de NAA en las regiones temporales: áreas 41 y 42 de Brodmann. Esto sugiere baja densidad o disfunción de neuronas en estas áreas, pudiendo estar relacionado con alteraciones del centro sensorial del habla (área de Wernicke) en autismo. En otros estudios en 2001 y 2002 Muñoz-Yunta y cols., (2005), observaron disminución de la concentración de NAA en regiones de hipocampo y amígdala y en el hemisferio izquierdo (áreas relacionadas con la cognición social y emocional), lo que puede reflejar pérdida, inmadurez o hipofunción neuronal, y regresión del desarrollo madurativo neuronal en autismo.

Resultados de investigaciones con PET cerebral en los años 2000 y 2001 y que se recopilan en el libro “neuropsicología del autismo” (Muñoz-Yunta, 2005) reflejaron que la presencia de lesiones hipometabólicas en córtex y subcórtex cerebral provocan mayores alteraciones en el desarrollo y alteraciones cognitivas, y también vieron en potenciales evocados somestésicos que existen alteraciones funcionales de las vías somestésicas en los trastornos del desarrollo, circunstancia que refuerza el hallazgo hipometabólico.

Galuska y cols., (2002) observaron una disminución del metabolismo en el tálamo, y Boaddaert y cols., (2004) reflejaron la presencia de la alteraciones en el lóbulo temporal superior.

1.5.9 Alteraciones embriológicas

Otras de las hipótesis que se plantearon como posibilidad fueron las alteraciones embriológicas y en concreto hay estudios que describen una alteración en el momento del cierre del tubo neural. Rodier y cols., (1996) examinaron en primer lugar los núcleos motores troncoencefálicos de un paciente con autismo. La autopsia cerebral reveló una ausencia casi completa del núcleo facial y de la oliva superior junto con un acortamiento del troncoencéfalo entre el cuerpo trapezoide y la oliva inferior. Por otro lado hay resultados que hablan de la exposición a agentes antimitóticos justo después del cierre del tubo neural podría producir dicho patrón de alteraciones. Además, los autores sugirieron que estas alteraciones son muy similares a las descritas tras la administración prenatal de talidomida. En este sentido, se ha constatado que la exposición a esta sustancia puede provocar autismo (Strömmland y cols., 1994).

1.5.10 Factores perinatales

Gilberg (1990) defendió que el autismo es consecuencia de una interacción entre factores genéticos y ambientales que producen lesiones cerebrales.

Cryan y cols., (1996) examinó los historiales de nacimiento de 49 niños diagnosticados de autismo utilizando dos escalas de evaluación de complicaciones obstétricas. No se encontraron diferencias entre los niños con autismo y los controles en ninguno de los factores de riesgo descritos para este trastorno (edad materna, orden de nacimiento, bajo peso al nacer, etc.). Por lo tanto, los resultados de este estudio no apoyan el punto de vista de que el incremento de las complicaciones obstétricas pueden incrementar el

riesgo de desarrollar un cuadro de autismo con posterioridad. Por su parte, Bolton y cols., (1997) evaluaron recientemente el papel de las complicaciones obstétricas asociadas con el autismo. Para ello analizaron los historiales obstétricos en dos grupos: un grupo de 78 familias que contaban con algún miembro con autismo y un grupo de 27 familias que contaban con algún sujeto con Síndrome de Down. Las conclusiones de este estudio indicaron que, más que desempeñar un papel etiológico, las alteraciones obstétricas asociadas con el autismo representan un claro epifenómeno.

1.5.11 Hallazgos neurofisiológicos

Algunos autores plantearon que en el autismo existe una alteración en el funcionamiento de los sistemas troncoencefálicos y talámicos implicados en la activación, los procesos atencionales y el procesamiento de la información (Ornitz, 1980).

La electroencefalografía (EEG) fue la primera técnica neurofisiológica utilizada para investigar la neurofisiología del autismo. Existe una alta incidencia de alteraciones EEG en sujetos con autismo, implicando a prácticamente todas las regiones de la corteza cerebral. Se ha descrito una relación significativa entre la presencia de anomalías EEG y CI en autismo. Así, aproximadamente el 75% de los sujetos con un EEG alterado tienen un CI que se sitúa en el rango de retraso mental moderado (CI=35-49), mientras que el 58% de los sujetos con autismo con un EEG normal muestran un CI en este rango (Small, 1975).

En diversos estudios con potenciales evocados que han utilizado diferentes tareas y técnicas de medida se ha encontrado una disminución del potencial auditivo P300 en niños con autismo, en comparación con los controles (Courchesne y cols., 1984, 1985).

Sin embargo, los resultados con potenciales evocados visuales son inconsistentes (Verbaten y cols., 1991).

También en numerosos trabajos se han encontrado anormalidades en los potenciales, especialmente un retraso en el tiempo de conducción (Sohmer y col, 1978; Rosenblum y cols., 1980; Skoff y cols., 1980; Tanguay y Edwards, 1982), en otras investigaciones no se ha podido confirmar este hallazgo (Rumsey y cols., 1984; Courchesne y cols., 1985). Una variable crítica parece ser la edad. En este sentido, McClelland y cols., (1992) observaron que en niños menores de 14 años los tiempos de conducción eran normales, mientras que en niños mayores existía un tiempo de conducción más alargado, en comparación con los controles y con niños con retraso mental.

1.5.12 Hallazgos neuropsicológicos

Es un hecho bien conocido que los sujetos con autismo muestran alteraciones neuropsicológicas en un amplio rango de dominios, un hallazgo que sugiere que el autismo probablemente implica una disfunción que afectaría a numerosas áreas cerebrales más que a una única región. De hecho, la gran variabilidad de síntomas en el autismo suscita la cuestión sobre la existencia de diferentes subtipos neuropsicológicos de este trastorno (Dawson, 1996). A su vez, cuando se comparan con controles, con niños con retraso mental, los sujetos con autismo muestran sustanciales alteraciones en pruebas típicas de función ejecutiva que incluyen el "test de clasificación de cartas de Wisconsin", la torre de Hanoi (memoria de trabajo, fluencia, cambio extra-dimensional, etc). En conjunto, la evidencia disponible en la actualidad indica que los sujetos con autismo, incluso con un CI normal, exhiben problemas en tareas que implican una

planificación y organización del material (Happé y col., 1996).

La mayor parte de los estudios revela la existencia de amplias diferencias individuales en determinados aspectos neuropsicológicos. Mientras que la mayoría de los sujetos con autismo desarrollan alteraciones y déficits de las funciones ejecutivas y del lóbulo frontal, existe una gran variabilidad en relación con los déficits lingüísticos y de memoria. Los trastornos del lenguaje pueden ir desde un mutismo total hasta discretas dificultades pragmáticas. Los sujetos con un grado de autismo más severo pueden exhibir severas alteraciones de la memoria, como por ejemplo en la memoria de reconocimiento visual, que se sabe está mediada por estructuras del lóbulo temporal medial (hipocampo y amígdala) (Barth y cols., 1995). Y también se ha observado que los sujetos menos afectados pueden presentar trastornos más sutiles de memoria, como problemas en la memoria de trabajo y en la codificación de material verbal complejo (Minschew y col, 1993).

Otro resultado potencialmente relevante en la investigación sobre el autismo es que estos pacientes muestran mayores dificultades cuando la tarea implica información social. Así, los niños con autismo más pequeños tienen más dificultad para: (a) orientarse hacia estímulos sociales que hacia estímulos no sociales; (b) señalar para mostrar algo que para indicar una necesidad propia y mayor dificultad para (c) elaborar una teoría de la mente que para formar representaciones físicas de segundo orden, y más dificultad también para (d) comprender las reglas del lenguaje pragmático que comprender las reglas sintácticas.

Todo ello planteó la posibilidad de que el autismo puede implicar una disfunción de un sistema cerebral especializado en la cognición social. Dicho sistema cerebral implicaría

probablemente al lóbulo temporal medial (amígdala, hipocampo y corteza entorrinal) y al lóbulo orbital frontal (Dawson, 1996).

Algunos autores han defendido la existencia de una asociación entre el autismo y una alteración en el proceso de especialización hemisférica (Leboyer y cols., 1988). De hecho, los niños con autismo presentan un perfil de deterioro cognitivo que afecta principalmente a funciones cognitivas relacionadas con el hemisferio izquierdo (uso de símbolos, procesamiento analítico, lenguaje), y en contraste, muestran pocas alteraciones en las funciones visoespaciales y perceptivas, procesos que han sido tradicionalmente atribuidos al hemisferio derecho.

Dentro de los estudios experimentales, Dawson y cols., (1983) utilizaron la batería neuropsicológica de Halstead-Reitan en diez varones con autismo y observaron que, en comparación con los controles, los sujetos con autismo obtenían puntuaciones más bajas en funciones asignadas al hemisferio izquierdo, pero no existían diferencias en las funciones asignadas al hemisferio derecho.

Por otro lado, investigando aspectos neuropsicológicos y utilizando técnicas de neuroimagen Chiron y cols., (1995) utilizaron el SPECT para medir la asimetría derecha-izquierda y los valores absolutos del flujo sanguíneo regional en 18 niños con autismo. Los resultados confirmaron la existencia de una disfunción en el hemisferio izquierdo en los niños con autismo, especialmente en las áreas corticales relacionadas con el lenguaje y la lateralidad manual, produciendo una especialización hemisférica anómala. Estos datos están en concordancia con otros trabajos anteriores. Así, utilizando también la técnica del SPECT, Gillberg y cols., (1993) encontraron una hipoperfusión temporal en el hemisferio izquierdo de 16 pacientes con autismo.

Siguiendo con los primeros estudios concluyentes utilizando técnicas de neuroimagen para valorar los déficits neuropsicológicos, Ciesielski y cols., (1995) compararon los potenciales evocados de sujetos con autismo y controles sanos durante una tarea de atención visual focalizada, atención auditiva focalizada y atención visual/auditiva dividida. Los resultados del grupo de autismo en la tarea de atención dividida fueron claramente inferiores que en las tareas que implicaban a una única modalidad sensorial, así como se observó una onda mayor para los estímulos atendidos que para los ignorados en los sujetos con autismo versus los sujetos de control.

El exceso de focalización de la atención en sujetos con autismo parece coexistir con dificultades para modificar la dirección de la atención. Además, dentro de la modalidad visual, los problemas son particularmente marcados cuando debe desplazarse la atención hacia el lado izquierdo del espacio (Casey y cols., 1993; Wainwright y col. 1993). Dichos resultados suscitan la cuestión sobre la posible lateralización de la orientación visoespacial en el autismo, y para eso, Wainwright y col., (1996) evaluaron la orientación visoespacial en adultos con autismo de alto nivel de funcionamiento y controles sanos emparejados en edad mental y edad cronológica. Se realizaron varios experimentos en los que se presentaron estímulos central y/o lateralmente (a la izquierda o a la derecha de la fijación central), requiriéndose su detección o su identificación. En comparación con el grupo control, los sujetos con autismo respondían más rápidamente a los estímulos centrales que a los laterales, y mostraban una ventaja del campo visual izquierdo para la detección del estímulo sólo en la condición más simple (presentaciones laterales solas).

Ozonoff y Miller, (1996) examinaron la posible contribución del hemisferio derecho a los trastornos comunicativos típicos del autismo. Para ello realizaron una evaluación del lenguaje pragmático relacionado con lesión del hemisferio derecho en adultos con autismo de alto nivel de funcionamiento y sujetos controles emparejados en edad y capacidad intelectual. La batería experimental incluía exploración del estado de ánimo, capacidad de inferencia y comprensión de peticiones indirectas. Los sujetos con autismo obtuvieron puntuaciones significativamente inferiores a los controles en todas las medidas.

1.5.13 Modelos integradores

Durante la década de los 90 se propusieron diversos modelos integradores para el autismo. Waterhouse y cols., (1996) establecieron un modelo neurofuncional del autismo que propone la existencia de cuatro disfunciones neurales centrales, que implican: el sistema de la oxitocina-opiáceos-serotonina, el sistema hipocampal, el sistema amigdaloides y las cortezas asociativas temporales y parietales, con disfunciones asociadas a nivel del troncoencéfalo, cerebelo y lóbulo frontal. Dicho modelo intenta dar cuenta apropiadamente de la complejidad y variedad de los síntomas y alteraciones neuropatológicas en las personas con autismo. Cada una de las cuatro disfunciones se identifica a través de una operación de un sistema alterado que afecta al procesamiento de la información neural: (1) la primera disfunción es la "canalestesia", donde el procesamiento de la información de distintas modalidades sensoriales para un evento futuro y los registros de memoria a largo plazo para eventos pasados se encuentran anormalmente fragmentados; (2) la segunda disfunción se relaciona con una alteración

para asignar un significado afectivo a los estímulos; (3) la tercera disfunción es la "asocialidad", en donde la motivación social normal y el interés por los otros falla a causa de una alteración del sistema neuropeptídico que implica a la oxitocina y la vasopresina, junto con alteraciones en los sistemas opiáceos y serotoninérgico; (4) la cuarta disfunción es la "atención selectiva", en la que se incrementa anormalmente el tiempo pasado en atención selectiva y se demora el cambio de la atención como resultado de una pobre organización de las regiones de asociación polisensorial temporal y parietal.

Por otro lado, Courchesne y cols., (1995) han propuesto un modelo que enlaza la estructura cerebral, la función cerebral y las manifestaciones conductuales del autismo. Así, argumentan que las alteraciones del cerebelo y la corteza parietal representan la disfunción primaria en el procesamiento de la información relacionada con la atención, que posteriormente provoca la alteración de la comunicación que caracteriza al autismo. Bachevalier, (1994) presentó otro modelo integrador apoyándose en los resultados obtenidos con animales de experimentación. Así, sostiene que la base neural del autismo reside en el daño al lóbulo temporal medial y, especialmente, al complejo amigdaloides. Este autor sugirió que los sujetos con una amplia disfunción del sistema límbico (hipocampo y amígdala) mostrarán alteraciones más severas de la memoria y la conducta social que aquellos con presentan una disfunción más selectiva que afecte únicamente a la amígdala. En concordancia con dicho modelo, varios autores han encontrado que el rendimiento en una tarea que implica al lóbulo temporal medial correlaciona claramente con el grado de alteración en la orientación social, la imitación, la atención y la empatía. En contraste el estudio de Dawson pone en evidencia que sólo

la capacidad de imitación motora correlacionaba con la ejecución en una tarea que implicaba el funcionamiento de la región prefrontal dorsolateral (Dawson, 1996).

1.6 Teorías explicativas del autismo

1.6.1 La explicación de la Teoría de la Mente

La explicación de la teoría de la mente sugiere que los niños y adultos con autismo tienen dificultades para entender los pensamientos y sentimientos de los demás. Esta explicación ha resultado útil para hacer predicciones específicas sobre capacidades intactas y capacidades afectadas. Por ejemplo, no todos los aspectos de la socialización necesitan de la capacidad para pensar sobre pensamientos. En efecto, investigaciones recientes han mostrado que, en las personas con autismo, no todos los aspectos de la socialización se encuentran alterados y parece más correcto pensar en el autismo no como una alteración de la sociabilidad, sino como una alteración de la habilidad social. Por tanto, la idea de que las personas con autismo tienen *ceguera mental* ha sido útil, tanto desde un punto de vista teórico como práctico. Sin embargo encontramos que, la teoría de la mente no puede explicarlo todo sobre el autismo. Una explicación del autismo que en la actualidad aún es influyente fue la que empezó a mediados de la década de los ochenta, a partir de estudios realizados sobre el desarrollo de la comprensión social en los niños pequeños. Baron-Cohen y cols., (1985) establecieron la hipótesis de que las personas con autismo no tienen una *teoría de la mente*, término para expresar la capacidad de atribuir estados mentales independientes a uno mismo y a

los demás con el fin de predecir y explicar los comportamientos. Esta hipótesis estaba parcialmente basada en el análisis de Leslie (1987, 1988) de las habilidades cognitivas subyacentes en los niños con desarrollo normal de 2 años para comprender el juego de ficción junto con la observación de que los niños con autismo muestran alteraciones en la imaginación. Esto condujo a la hipótesis de que el autismo podría constituir una alteración específica del mecanismo cognitivo necesario para representar estados mentales, o *mentalizar*. Leslie sugirió que este mecanismo puede ser innato y específico, lo que haría posible el que esta función estuviera dañada en una persona con una inteligencia normal en otros aspectos. El primer test de esta teoría consistía en reconocer la creencia falsa de un personaje en la prueba de *Sally y Ana* (Wimmer y col., 1983). En este test, el niño ve a Sally (una muñeca) que esconde una canica en su cesta y se va; a continuación Ana cambia la canica a su propia cesta. Al niño se le hacen preguntas de control de la memoria y la pregunta clave del test, que es ¿Dónde buscará Sally la canica?; Baron-Cohen y cols., (1985) encontraron que el 80% de su muestra de niños con autismo contestaron incorrectamente que Sally miraría en la caja, donde está realmente la canica. Por el contrario, la mayor parte de los niños con desarrollo normal sano de 4 años, así como el 86% de un grupo de niños con síndrome de Down, contestaron correctamente que Sally miraría en la cesta, creyendo de modo equivocado que la canica estaría allí. Se consideró que este descubrimiento era la evidencia de un déficit específico del autismo, el pensar sobre pensamientos, esto es *mentalizar*.

1.6.2 La Teoría de la Coherencia Central

Frith, (1989), propuso que el autismo se caracteriza por un desequilibrio específico en la integración de información a distintos niveles. Una característica del procesamiento normal de la información parece ser la tendencia a conectar la información diversa para construir un significado de más alto nivel dentro del contexto, esto sería lo que llamamos "coherencia central", en palabras de Frith. Por ejemplo, lo esencial de una historia se recuerda fácilmente, mientras que lo superficial se pierde rápidamente y es un esfuerzo inútil retenerlo.

Un ejemplo de coherencia central es la facilidad con la que reconocemos el sentido adecuado con el contexto de muchas de las palabras ambiguas que usamos en el habla cotidiana (revelar-rebelar; uso-huso; hay-ay; vaca-baca). Se puede observar también una tendencia similar para procesar la información en un determinado contexto para darle un sentido global con material no verbal por ejemplo, nuestra tendencia diaria para no tomar en cuenta los detalles de una pieza de un rompecabezas y basarnos en la posición que esperamos ocupe dentro del conjunto del cuadro. Es probable que esta preferencia para manejarse con niveles de significado más elevados pueda también ser característica de personas que presentan retraso mental (sin autismo), que parecen ser sensibles a las ventajas que tiene el recordar material organizado frente al no organizado (Hermelin y col., 1967). Frith, (2000) sugirió que esta característica universal del procesamiento humano de la información estaba alterada en el autismo, y que una falta de coherencia central podría explicar las capacidades y los déficits; En base a esta teoría predijo que las personas con autismo serían relativamente buenas en aquellas tareas en las que se

primaba la atención en la información local (procesamiento relativamente fragmentario), pero que lo harían mal en tareas que requiriesen el reconocimiento del sentido global. Un ejemplo interesante es el procesamiento de caras, tarea que parece implicar dos tipos de procesamiento, el de los rasgos y el del conjunto (Tanaka y col., 1993). De estos dos tipos de información, el que se altera cuando se invierte la presentación de las caras es el procesamiento del conjunto (Rhodes y cols., 1993; Bartlett y col., 1993). Esto puede explicar el descubrimiento, antes incomprensible, de que las personas con autismo tienen menos problemas para procesar caras invertidas (Langdell, 1978; Hobson y cols., 1988). Sin embargo, la facilidad para procesar rasgos puede desaparecer cuando se trata de reconocer la expresión emocional de la cara, ya que aquí es necesario un procesamiento de conjunto; esto hace que las personas con autismo tengan dificultades relativamente importantes para reconocer las emociones.

1.5.3 El autismo como trastorno de la función ejecutiva

En el TEA, de la posible relación existente entre su funcionamiento cerebral y su conducta, una de las más conocidas es la hipótesis del déficit en teoría de la mente (Baron-Cohen y cols., 2000). Desde esta hipótesis se propone que ciertos fallos en algunos de los componentes del cerebro social (como la capacidad de atribuir estados mentales y emocionales) están en la base de las dificultades que experimentan las personas con autismo. Aunque esta posición teórica se muestra relativamente potente para dar cuenta y explicar muchas de las conductas que característicamente están asociadas al autismo, en especial las alteraciones socio-comunicativas, no puede explicar con claridad otras características no sociales del trastorno. Estas características

no sociales de los TEA son muy variadas e incluyen un repertorio repetitivo, restrictivo y obsesivo de intereses, inflexibilidad, rigidez y perseveración, así como un patrón disarmónico de inteligencia. Una de las teorías cognitivas que se ha propuesto en los últimos años y que se muestra con éxito para dar cuenta del funcionamiento psicológico en los TEA, incluyendo esas características no sociales, es la teoría de la disfunción ejecutiva. Los grupos de trabajo de Ozonoff y Russell son los mejores exponentes de esta explicación (Russell, 2000; Ozonoff, 2000).

Las funciones ejecutivas son un constructo, un ‘paraguas’ bajo el que se cobijan muchas y distintas funciones, como las habilidades de planificación, memoria de trabajo, inhibición y control de impulsos, cambio de foco atencional, memoria, flexibilidad, generatividad, iniciación y autorregulación de la acción, entre otras. Recientemente Ozonoff y cols., (2005) prefieren considerar las funciones ejecutivas como un cúmulo de procesos que trabajan conjuntamente más que como un constructo unitario.

Aunque puedan existir matizaciones en las distintas definiciones de lo que es función ejecutiva, todas ellas comparten los aspectos centrales que se relacionan con la organización de la acción y el pensamiento. Papazian y cols., (2006) han definido las funciones ejecutivas como “los procesos mentales mediante los cuales resolvemos deliberadamente problemas internos y externos. Los problemas internos son el resultado de la representación mental de actividades creativas y conflictos de interacción social, comunicativos, afectivos y motivacionales nuevos y repetidos. Los problemas externos son el resultado de la interacción entre el individuo y su entorno. La meta de las funciones ejecutivas es solucionar estos problemas de una manera eficaz y aceptable para la persona y la sociedad”. Tirapu-Ustárrroz, (2010), de manera sintética, concibe las

funciones ejecutivas como “un conjunto de procesos cognitivos que actúan en aras de la resolución de situaciones novedosas para las que no tenemos un plan previo de resolución”.

Las funciones ejecutivas, históricamente, se han ubicado en el lóbulo frontal del cerebro, y más específicamente en el córtex prefrontal, donde parece situarse el “puesto de mando” que organiza y coordina, obviamente, con la amplia interconexión de muchas otras regiones encefálicas (la corteza de asociación posterior, la corteza premotora, los ganglios basales, el tálamo, el hipotálamo, el hipocampo, la amígdala, la corteza cingulada, los núcleos del tallo cerebral y el cerebelo). La adquisición de las funciones ejecutivas se inicia de manera temprana en el desarrollo (aproximadamente desde el año de edad) y se desarrolla lentamente, con dos picos a los 4 y a los 18 años; después se estabiliza y declina en la vejez. El aumento de volumen del córtex prefrontal es lento hasta la edad de 8 años, rápido entre los 8 y los 14 años y, en adelante, se estabiliza hasta adquirir los valores del adulto hacia los 18 años (Diamond, 2002). Las funciones ejecutivas están alteradas en pacientes con daño adquirido en los lóbulos frontales y en un amplio rango de trastornos del desarrollo que se relacionan con déficit congénitos en los lóbulos frontales. Entre tales trastornos se incluyen el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH), el TEA, el trastorno obsesivo-compulsivo, el síndrome de Tourette y la esquizofrenia (Ozonoff y cols, 1999). La investigación muestra un desarrollo anormal de estructuras del lóbulo frontal (Carper y col., 2005) menor densidad de materia gris y anomalías en el funcionamiento en regiones frontoestriatales (McAlonan y cols., 2005) en los TEA. Aunque el constructo de funciones ejecutivas no esté universalmente consensuado, lo que sí está claro es que una

disfunción ejecutiva dificulta a la persona llevar una vida independiente y tener un comportamiento consistente, pues afecta a funciones de orden superior como la toma de decisiones, las habilidades mentalistas, la resolución de problemas, la regulación emocional, la generalización de los aprendizajes, la adaptación a situaciones imprevistas y novedosas, etc., que son indispensables para funcionar de manera socialmente adaptada.

Según Juan Martos e Isabel Paula (2011) a lo largo de las últimas dos décadas, la investigación ha ido confirmando la afectación de las funciones ejecutivas en la población clínica con TEA. La explicación de una disfunción ejecutiva en el autismo ha ido ganando peso gradualmente; sin embargo, persisten algunos problemas sin resolver. Uno de los más relevantes es la falta de consenso acerca de qué aspectos de las funciones ejecutivas están alterados en autismo. Por otro lado, y como ya hemos señalado, resulta un problema el rango de edad y la habilidad de las muestras evaluadas. Una dificultad especial es el hecho de que los fallos de disfunción ejecutiva también se encuentran en otros trastornos. Esta anterior dificultad limita claramente el potencial del uso de la disfunción ejecutiva como un marcador diagnóstico en el autismo, por lo que se precisan estudios más detallados del funcionamiento ejecutivo en diferentes poblaciones clínicas. Una última dificultad se relaciona con el hecho de que los fallos en función ejecutiva no se dan de manera universal en el autismo en tanto y en cuanto algunas personas con CI en el rango normal resuelven de manera similar a los controles algunas tareas concretas de función ejecutiva. Conviene señalar, no obstante, algunas otras posibles y concretas implicaciones que pueden tener una gran relevancia en la investigación futura. Una de ellas se refiere a la conducta repetitiva, de la que se ha

sugerido que puede ser un factor altamente heredable en el autismo y que es diferente de los déficit en la interacción social (Ronald y cols., 2006). La otra es la relación que podría determinarse entre los síntomas no sociales y la habilidad para establecer, fijar o realizar el cambio de criterio como fenotipo intermedio potencialmente informativo para vincular los planos psicológico y neurobiológico (Yerys y cols., 2009). Desde el punto de vista de las implicaciones terapéuticas y de tratamiento, como consecuencia de la disfunción ejecutiva se pueden ver especialmente deterioradas las habilidades adaptativas de la vida cotidiana (Clark y cols., 2002; Gilotty y cols., 2002). Sin embargo, a pesar de reconocerse la importancia de las funciones ejecutivas en el fenotipo autista, son limitados los programas de intervención comercializados y, de los existentes, son pocos los que han estudiado su eficacia.

1.7 Bases teórico-experimentales

1.7.1 Reconocimiento de Caras

Una de las alteraciones de mayor importancia que se han descrito en el trastorno autista es la aparente dificultad que parece presentar para el reconocimiento facial. El reconocimiento de caras individuales es una capacidad visual humana básica para las relaciones interpersonales. Esta función sugiere que existe un procedimiento especial para archivar caras mediante mecanismos distintos a los utilizados en la identificación de objetos o animales. Existen personas que pueden reconocer objetos pero no identificar caras aunque las pueden diferenciar de objetos. Neuropsicológicamente a la dificultad o a la ausencia de reconocimiento de caras se le llama Prosopagnosia.

La Prosopagnosia no es un cuadro específico de no reconocer caras, sino más bien una forma de agnosia visual (no visión de la cara). El 94% de los pacientes con prosopagnosia tiene lesión en el hemisferio derecho, y el 65%, bilateral en los lóbulos occipito-ventral o temporal. Se sabe que existe un módulo específico de reconocimiento de caras en la región temporo-occipital ventral derecha.

No sabemos si la alteración que presentan las personas con autismo para el procesamiento global de los rasgos y dotar de significado a una cara o expresión emocional, está relacionado con las alteraciones que presentan los pacientes con prosopagnosia. El reconocimiento de una imagen facial además de depender de su fisonomía, lo es de las condiciones lumínicas, situación y expresión y se considera a la dificultad del reconocimiento de caras más una alteración del procesamiento de la información en la configuración, con vía específica, que de la memorización. Los estudios de neuroimagen señalan la existencia una activación normal del área fusiforme facial en respuesta a las caras pero también del área occipital facial, ambas del hemisferio derecho e interactuando para el reconocimiento normal de caras.

Teniendo en cuenta la descripción de autismo, las bases biológicas del trastorno, y eligiendo como fuentes principales los hallazgos electrofisiológicos, y la dificultad en las explicaciones neuropsicológicas de atención y reconocimiento de caras, planteo un estudio con EEG y reconocimiento de caras. El reconocimiento de caras (RDC) individuales es básico para las relaciones interpersonales y la dinámica de relación social, ya que caracteriza la identidad de una persona y refleja la comunicación de sus emociones. El reconocimiento facial conlleva un proceso especial; En contraste, el reconocimiento de objetos no faciales se basa en la detección de características

individuales. La diferencia esencial entre ambos se debe a la mayor complejidad del RDC, que une funciones cognitivas, emocionales y sociales. Es frecuente que los niños con autismo eviten el contacto visual, se sabe que pruebas neuropsicológicas muestran alteraciones en la percepción de caras, debido entre otras cosas a la inexperiencia en observar caras por la misma evasión visual. Estudios neurofuncionales han demostrado disminución en la activación del giro temporal inferior mientras el sujeto con autismo realiza tareas de reconocimiento de caras. Dentro de las patologías existentes en el reconocimiento facial, se admite que los sujetos con autismo tienen dificultades para su procesamiento, aunque poseen una capacidad superior en el reconocimiento de objetos (Valdizán, 2003). Como se comenta en el párrafo anterior, se sabe que existen dos procesos fundamentales distintos en el RDC, el de los rasgos y el del conjunto. El procesamiento de rasgos se realiza sobre particularidades o características, como color o longitud del pelo o el movimiento de los labios. En el procesamiento del conjunto existen, a su vez, dos procesos: el primero consiste en el procesamiento global, que permite comparar la totalidad de la imagen con una imagen previamente asimilada, y es un proceso basado en la experiencia; el segundo es el procesamiento de la configuración, en el que la cara se reconoce como un todo, y se relacionan sus facciones espacialmente; corresponde a un proceso más intrínseco de categorización. Así, el procesamiento global es un sistema más inmediato, mientras que el de la configuración constituye un mecanismo más complejo, al ser más analítico y secuencial. Se sabe por lo observado en las investigaciones, que el reconocimiento de imágenes faciales requiere la interconexión de distintas redes neuronales que activan principalmente el hemisferio derecho. La parte medial del giro fusiforme derecho muestra una evidente

activación ante el estímulo facial, y se denomina área fusiforme facial (AFF). No obstante, es posible que el proceso de RDC requiera una mayor activación de redes neuronales. Para facilitar su comprensión, Elgar y col., (2003) realizan una síntesis de un modelo definitivo de dos vías:

1. Vía medial (circuito temporomedial parahipocampal hipocampal frontomedial), para el aprendizaje de caras nuevas y caras ya vistas: durante el RDC se genera actividad en el hipocampo y otras zonas vecinas. Este sistema se necesita para el aprendizaje, la motivación para interpretar y recordar caras y reaccionar afectivamente a cada rostro reconocido.
2. Vía lateral (circuito frontotemporolateral) para el procesamiento e identificación de caras: el giro temporal medio y el surco temporal superior se implican en el procesamiento visual. El primero se implica en el reconocimiento de objetos y propiedades y se activa en el RDC. Las regiones ventrolaterales del lóbulo prefrontal se asocian seguramente a este sistema. Estos dos sistemas se interconectan entre sí; el circuito medial se encargaría del reconocimiento de nuevas caras, y por lo tanto, del procesamiento de la configuración, mientras que el lateral intervendría en la comparación de esa cara nueva con una ya conocida, para el procesamiento global. El encargado de establecer la conexión podría ser el surco temporal superior, al tener proyecciones hacia estructuras mediales que incluyen la amígdala y el córtex orbitofrontal. Por otro lado estos autores describen que hay una mayor activación del lóbulo prefrontal en el reconocimiento de nuevas caras, porque recordar caras ya aprendidas depende más del córtex visual. Según la dificultad, el córtex visual puede reclutar la ayuda del lóbulo frontal. De esa manera, la memorización de caras nuevas es

una tarea inicial del lóbulo frontal, mientras que para el RDC ya conocidas se emplea un circuito más amplio, donde se incluyen áreas visuales que pueden servir de almacén de la memoria. Es posible que esta división en dos circuitos disociables funcione automáticamente como un todo, pero entran uno u otro inicialmente en acción según el tipo de estímulo facial, la situación emocional y la experiencia.

El sistema visual tiene limitaciones en el recién nacido (RN); la capacidad de fijación visual existe desde su nacimiento; la capacidad para el seguimiento es escasa y no se manifiesta hasta los dos meses de vida, mientras que la discriminación al color y al contraste muestra poco desarrollo. A los 6 meses se produce un rápido crecimiento del ojo y de las vías visuales centrales. A partir de esta edad, y hasta los 4 años, la mielinización tiene un crecimiento más lento, y hacia los 10 años se estabiliza el desarrollo del sistema visual. A esta edad, los niños tienen una capacidad de procesamiento de la configuración de caras similar a los adultos, que se asimila al reconocimiento de personas. En el reconocimiento de rasgos y contorno externo, a los 6 años se tiene tanta capacidad como los adultos. De 7 a 10 años, la agudeza visual en la capacidad de procesamiento facial crece rápidamente, pero no tanto la velocidad del procesamiento, que es más lenta. Esta dinámica puede servir como sistema para una valoración clínica visual. El papel de la experiencia en los meses iniciales de la vida se considera necesaria para el normal desarrollo del procesamiento facial, ya que los RN sanos tienen una baja agudeza visual y su córtex sólo se expone a la información de baja frecuencia, en las caras para el contorno global y en rasgos para su localización, con escaso detalle. En este tiempo inicial de la vida reconocen a sus madres, pero no su cara, hasta que, entre los 23 meses, reconocen la cara materna desde la configuración interna

de sus rasgos; posiblemente, este período de tiempo será clave para procesos posteriores. Esta acción iniciada a los 2 meses, a su vez, favorece más tarde la red neuronal del lenguaje, y se activan, además de zonas que superan el área fusiforme facial, otras como la región temporal superior y el giro frontal inferior izquierdo, asociadas en adultos al procesamiento del lenguaje. Esta coactivación entre la cara y la red del futuro lenguaje tiene efectos facilitadores sobre la interacción social, que en el reconocimiento facial se basa en los aspectos cambiantes, como el movimiento de labios, el movimiento de los ojos y la expresión y que pueden tener su representación en el surco temporal superior como zona de integración multimodal, que puede desarrollarse más tarde y que no integra estas funciones en los primeros estadios del desarrollo cognitivo. Mientras que los aspectos invariantes de las caras pueden encontrarse en el giro fusiforme, aunque esta área puede activarse por estímulos que generan categorización y experiencia. El desarrollo visual en los niños con autismo es errático, como si fuese el de un RN, de tal manera que suelen necesitar del tacto para confirmar lo que ven. Su sistema visual no es suficiente para sobrevivir en el mundo social (Valdizán, 2003). Manifiestan un pobre contacto ocular, miran a todo como a objetos, emplean la visión periférica o central, barren con la mirada más que centran la visión, tienen control de movimiento ocular, presentan convergencia, dificultad para el contacto ocular y coordinación cerebral ojo-mano-pie.

Los síntomas del espectro autista, tales como la preferencia por objetos inanimados y el desinterés por las caras humanas, son evidentes en el primer año de vida. Los niños con autismo tienen una menor capacidad para el reconocimiento de dibujos de caras o para su posterior memorización (Valdizán, 2005). Pese a ello, según los métodos empleados

y la naturaleza del estímulo utilizado, existe una variedad de mecanismos perceptuales compensatorios que pueden emplear los sujetos con autismo durante la percepción de las caras y cuyo sistema está por aclarar. El niño con autismo es capaz de reconocer las facciones independientemente, pero no consigue procesarlas visoespacialmente; reconoce los rasgos faciales, pero es incapaz de integrarlos en una cara específica, posiblemente, debido a un trastorno del procesamiento de la configuración característico de estos niños.

Otra característica de los niños con autismo es su alto umbral y, por lo tanto, una sensibilidad más baja para la detección del movimiento coherente por un posible trastorno de la vía magnocelular. Se sabe que controles sanos presentan un electroencefalograma (EEG) con brotes de la banda cuando se activa el córtex para conseguir una percepción global. En el caso de la inversión de caras, la banda del EEG es normal en los sujetos con autismo, pero sin reactividad ante los cambios de posición de las caras, por un posible trastorno en la capacidad de visión de la configuración. Por ello, ante una imagen en movimiento, como una película o una reunión social, tienen preferencia visual por los labios, miran únicamente a quien habla, omitiendo claves comunicativas y tienen preferencia por las imágenes físicas sobre las sociales. En todo este proceso, los sujetos con autismo pueden utilizar redes neuronales con proyección cortical distintas de las de los controles, que activan el giro fusiforme (AFF), al presentar activaciones individuales, como córtex frontal, córtex visual primario, etc... posiblemente, porque desde los primeros días de vida el cerebro del niños con autismo no se organiza para recibir los estímulos externos por una vía correcta. Posteriormente, cada niño con autismo, en relación con el tipo de ambiente, puede generar un modelo de

red neuronal que le permita un nivel de RDC o no (Valdizán, 2003).

1.7.2 Reconocimiento de caras y potenciales evocados cognitivos.

Estudiando potenciales evocados cognitivos en autismo con tareas de reconocimiento de caras y objetos, se observa que la respuesta N170 distribuida bilateralmente en adultos con autismo es mayor para el estímulo de objetos que para caras. Como resultados a esta respuesta, se observa que la respuesta en autismo muestra una latencia mayor en caras, similar a la respuesta de objetos; y a su vez se encuentra que hay diferencia de latencias en la inversión de caras. Se ha visto que los potenciales evocados cognitivos P100, N170 y N400 permiten evaluar el reconocimiento de caras tanto en controles sanos como en sujetos con autismo al presentar respuestas a estímulos específicos. Los potenciales evocados cognitivos permiten evaluar el reconocimiento de caras tanto en sujetos sanos como con autismo, al presentar respuestas a estímulos específicos. Según Valdizán, nuevos estudios permitirán valorar si en autismo existe una respuesta N400 (Valdizan, 2005). Se sabe por estudios descritos en la literatura que el potencial P100 es el componente endógeno inicial en el procesamiento visual, como indicador para procesamiento de características no espaciales; y se sabe que la P100 presenta un efecto de menor latencia para caras en posición normal que invertidas y objetos, mientras que la amplitud se incrementa con las caras, más que con objetos. Ello puede deberse a que el potencial P100 refleja una visión holística de las caras y que la latencia de la respuestas dependerá de la naturaleza del estímulo y funciones implícitas en el mismo. Una respuesta más tardía al estímulo, es el componente negativo N100 que muestra una latencia de 170 ms, entre 140 y 190 ms, y que se observa en la literatura que en autismo

presenta menor latencia para las caras que para la inversión y objetos. Su amplitud se incrementa cuando se invierten las caras, al generarse una mayor activación en la zona origen de la N170 y posiblemente no tanto por el reclutamiento de otras áreas corticales. El hecho de que en el estímulo con objetos la onda P100 regrese a la línea de base, y no así con caras, indica que existe una actividad suplementaria posiblemente desde zonas temporales laterales que le dan la especificidad ‘facial’ a la respuesta, posiblemente desde el surco temporal superior (Itier y col., 2004).

Es posible que el incremento de las amplitudes pueda deberse a un incremento de la modulación de la atención selectiva para las caras. La latencia de la respuesta P200 no se afecta con la inversión de caras, pero si se ve que incrementa su amplitud en regiones occipitales. Si bien su función no está clara, posiblemente representa una respuesta del núcleo extra-estriado occipital en la detección de características físicas para acciones posteriores como el almacenamiento en memoria.

Se ha visto que entre 250 a 500 ms aparece una respuesta negativa mayor ante caras familiares que no familiares y mientras la N170 se centra en la región occípito-temporal posterior, este componente registrado en todas las zonas tiene mayor amplitud en regiones centrales y frontales, análogamente al potencial N400 del procesamiento de palabras. Así, es posible que aquella respuesta se corresponda a la actividad semántica del reconocimiento de caras, más aún cuando son familiares. Este N400 de caras familiares puede ser resultado de redes destinadas a la identificación de personas Bertin y col., (2000). El empleo de la solución inversa identifica un origen de la onda N400 tanto para lenguaje como en reconocimiento visual un generador común funcional localizado en córtex frontal lateral izquierdo, sugiriendo un papel selectivo de esta zona

en seleccionar e integrar la información semántica en un contexto (Caldara y cols., 2004).

Los niños con autismo y niños con desarrollo típico/ordinario presentan una actividad significativa del área fusiforme facial (AFF) derecha en respuesta de caras familiares y no conocidas. Sobre todo los niños con autismo ante caras familiares. Los sujetos con desarrollo típico/ordinario presentan una activación mayor en el cíngulo posterior, amígdala y lóbulos mediales frontales incluyendo el cíngulo anterior. Pero, los niños con autismo muestran una red similar pero más limitada ante caras familiares. La presencia de la amígdala en esta red indica la implicación de la red en múltiples funciones socioemocionales, que en el autismo en presencia de estímulo representa un alto valor como la cara materna. Aunque con una menor activación en región frontomedial. Por ello, en los niños con autismo las caras pueden aumentar su atención y motivación indicando una cierta integridad de la AFF, aunque presentan disfunciones para ello Pierce y cols., (2004). Existen estudios actuales donde los resultados demuestran una reducción de la señal del EEG en el grupo de autismo, en comparación con los controles sanos, en las regiones temporo-parietal y occipital. Los resultados sugieren que la complejidad del EEG, puede ser un marcador de alteraciones en la tarea específica de procesamiento de la información en las personas con autismo (Catarino, 2011). Dichos resultados son consistentes con un modelo de capacidad de integración neuronal atípico en las personas con autismo. Sabemos por otro lado y con toda la revisión bibliográfica que los déficits sociales son una de las manifestaciones más llamativas del autismo y concretamente el reconocimiento y expresión de emociones. Se desarrolló una investigación para el procesamiento de emociones en niños con autismo

de alto nivel de funcionamiento y sin autismo, con potencial evocado. En los resultados se observaron que las primeras respuestas a las caras (P100 y N170) se retrasaron, y que la P100 fue menor en niños con autismo que en los niños con desarrollo típico/ordinario de la misma edad cronológica (10 ± 3); esto revela que las primeras etapas de procesamiento de caras emocionales se ven afectadas en el autismo. Sin embargo vemos que si los grupos se emparejan por su equivalente de edad verbal, sólo queda afectada la amplitud de P100 en el autismo, de lo cual se extrae que las dificultades en el procesamiento emocional y de caras en el autismo podrían comenzar a partir alteraciones en los procesos perceptivos visuales que implican una rápida retroalimentación de las áreas visuales primarias para procesamiento global posterior (Batty, 2010). En otro estudio realizado por Hileman, estudiando la posición vertical e invertida de caras y analizando amplitudes y latencias de P100 y N170 se observó también que los niños con desarrollo típico tenían mayor amplitud P100 para las caras invertidas que las caras verticales, pero los niños con autismo no mostraban este patrón. Los niños con autismo presentaban latencias más amplias en N170 que los niños con desarrollo típico u ordinario (Hileman, 2010). También se observaron pequeñas amplitudes de P100 y amplitudes N170 más negativas para las caras verticales, que según el autor, se asociaron con mejores habilidades sociales de los niños con desarrollo típico u ordinario. En la misma línea y como se ha desarrollado en las bases experimentales del trastorno, veíamos que existen pruebas que evidencian la presencia de una ruta rápida subcortical para el procesamiento de caras que opera en las características globales de la cara en el cerebro maduro. Hasta ahora, poco se sabe sobre el desarrollo de esa ruta. Para solucionar esto un grupo de investigadores plantearon una

investigación con potenciales evocados con imágenes de caras con emociones (temerosas y neutras) en niños de 3 a 4 años de edad ($n = 20$), de 5 a 6 años de edad ($n = 25$), y de 7 a 8 años de edad ($n = 25$) y se compararon los resultados; los resultados aún están en discusión, pero se observó que la maduración subcortical está muy relacionada con el procesamiento de caras, y la experiencia con el procesamiento de las expresiones faciales (Vlamings, 2011). Otros estudios recientes de potencial evocado, que investigan sobre la base neuronal de la dirección de la mirada sobre el procesamiento de la expresión facial en los niños con y sin autismo, proponen como experimento para investigar una tarea que consistía en observar el efecto cerebral que se produce cuando los sujetos observaban expresiones emocionales congruentes o incongruentes con los gestos que presentaba la fotografía. Los resultados mostraron que en los niños de desarrollo típico se observa que los estímulos con expresiones congruentes fueron reconocidos con más precisión (a diferencia de las expresiones con gestos incongruentes) y obtuvieron grandes amplitudes en N170 en comparación con el grupo de niños con autismo que no se observaron ciertas diferencias ni una gran amplitud N170, (Akechi, 2010). También se conoce que estudios previos han documentado alteraciones o patrones atípicos en el procesamiento de la cara versus objeto en niños y adultos con autismo. Para investigar si tales atipicidades podrían reflejar un factor de riesgo genético al presentarse en el desarrollo temprano, se investigó en un grupo de bebés de 10 meses de edad que eran inicialmente niños de alto riesgo porque tienen un hermano mayor diagnosticado con el trastorno. Para la investigación se emplearon potenciales evocados para medir las respuestas corticales a las imágenes de caras y objetos, y se observaron las latencias y amplitudes de los cuatro

componentes del potencial, y se realizó el mismo procedimiento a 20 bebés de bajo riesgo. Se compararon los resultados de los 20 bebés de alto riesgo y de los 20 de bajo riesgo. Las respuestas a las caras frente a objetos fueron diferentes entre los niños de alto y bajo riesgo para las latencias N290 y P400. Las diferencias fueron impulsadas por respuestas más rápidas a las caras que a los objetos en el grupo de bajo riesgo, y por el contrario, respuestas más rápidas a los objetos que los rostros en alto riesgo. También hubo diferencias en la asimetría en los grupos de desarrollo típico cuando se comparaban procesamiento de caras y procesamiento de objetos, no sucedió esto en el grupo de autismo. Por lo tanto, como conclusión se extrajo que el riesgo genético para el autismo se asocia con el procesamiento de caras en comparación con el procesamiento de objetos, así como una falta anormal de la asimetría hemisférica temprana en la vida (McCleery, 2011). Los estudios previos de procesamiento de caras en el autismo sugieren anormalidades en el desarrollo anatómico funcional, y la conectividad o coordinación de los sistemas cerebrales involucrados en la cognición social. Pero no se había investigado ni examinado en detalle la secuencia espacial y evolución temporal rápida (menos de un segundo) de respuestas neuronales a expresiones faciales emocionales. Dentro de la investigación, el análisis de fuentes de alta densidad de potenciales evocados es un medio óptimo para examinar tanto el perfil temporal preciso, así como la ubicación espacial de la actividad eléctrica del cerebro temprano en respuesta a estímulos emocionalmente relevantes. Se registraron potenciales de 128 canales de niños varones con autismo de alto funcionamiento (de 6-10 años). Se les mostraron caras con expresiones de feliz, enfado, miedo, tristeza y neutral. Los niños con autismo mostraron patrones normales de potencial en (P1, P2 y

N170). Sin embargo, el análisis de fuentes reveló que las respuestas cerebrales relativas a la detección (corteza visual) y el procesamiento de caras (circunvolución fusiforme), así como el estado mental de decodificación (lóbulo prefrontal medial), fueron significativamente más débiles y más lentas en comparación con los controles.

También se observó una respuesta más lenta y de mayor amplitud de la actividad en las cortezas parietal somatosensorial; lo que refleja la acción de estrategias compensatorias de análisis utilizados por el grupo de autismo para procesar el género facial y las emociones. Por lo tanto, dado el patrón de procesamiento neurofisiológico en los niños con autismo en los primeros 300 ms de la presentación del estímulo, estos resultados sugieren que existe una especialización cortical anormal dentro de las redes sociales del cerebro, lo que probablemente pueda interrumpir el desarrollo normal de las habilidades socio-cognitivas (Wong, 2010). Teniendo en cuenta nuevamente la premisa de que las personas con autismo a menudo tienen dificultades para leer las expresiones faciales y descifrar su significado implícito, existe una investigación que se centra en la codificación semántica relacionada con la cognición de caras. La investigación consiste en analizar los potenciales evocados cognitivos para ver la respuesta de niños con y sin autismo cuando ven su propia cara, caras familiares y no familiares. Los resultados mostraron algunos componentes a tener en cuenta: en primer lugar la N170 y la negatividad temprana posterior en las regiones occipito-temporal. Por otro lado se observó que la codificación semántica de cada cara podría estar relacionada con la N170 pero se vio que la amplitud y la latencia no fueron significativamente diferentes entre las condiciones de las caras, y además, la amplitud P300 en los sujetos adultos de control fue significativamente mayor en la condición de “autocaras” que en la condición

cara familiar; y se observan diferencias significativas en la P300 en niños con autismo entre su propia cara y familiares versus caras no familiares. Gunji (2011) comenta que los resultados sugieren un déficit de codificación semántica de las caras de los niños con autismo, que puede estar implicado en la dificultad en la comunicación social. Otro aspecto estudiado y tenido en cuenta para algunos estudios, ha sido el deterioro en el seguimiento de la mirada como característica importante del trastorno autista en entornos clínicos. Sin embargo se ha visto que, los sujetos con autismo funcionan con normalidad en las tareas de laboratorio que implican cambios mirada. Se ha tratado de investigar esta contradicción, y la hipótesis de que la mirada está alterada en autismo, no se relaciona con deficiencias básicas en la orientación de la atención, pero si con la percepción de la emoción y el deterioro de procesamiento anormal de las frecuencias espaciales. En una revisión de los estudios conductuales y electrofisiológicos del procesamiento de caras Idiazabal-Aletxa, (2007) analiza las hipótesis para la comprensión de la naturaleza de las deficiencias en el procesamiento de caras en el autismo. Basándose en los resultados de los estudios de comportamiento, se demuestra que las personas con autismo presentan una respuesta alterada y deteriorada en la discriminación y el reconocimiento de caras. También se observa el uso de estrategias atípicas para el procesamiento de caras que se caracteriza por prestar menor atención a los ojos y no desarrollar otras estrategias de configuración en el procesamiento de la información. Basándose en los resultados de los estudios electrofisiológicos, se concluye que las deficiencias en el procesamiento de caras están presentes a los 3 años de edad. Y como conclusiones se expone que los estudios relacionados con potenciales evocados de los niños y adultos con autismo han encontrado más lenta la velocidad de

procesamiento de caras frente a otros estímulos no faciales, así como la tipografía encontrada del cuero cabelludo sugiere la especialización cortical anormal para el procesamiento de la cara en sujetos con autismo. En este estudio se utilizaron registros de EEG para examinar en los niños pequeños con autismo la capacidad de reconocimiento facial. Se registraron (en niños de 3-4 años de edad con autismo, desarrollo típico-ordinario y niños con retraso del desarrollo) las respuestas cerebrales con potencial evocado a las fotos de la cara de la madre del niño de frente a una cara desconocida de una mujer y fotos de un juguete familiar frente a un objeto desconocido. Niños con desarrollo típico mostraron diferencias de amplitud en el componente P400 a un rostro familiar frente a un rostro desconocido, y para un objeto familiar en comparación con un objeto desconocido. En contraste, los niños con autismo no muestran diferencias en las respuestas a un familiar frente a un rostro desconocido, pero sí mostraron diferencias en P400 de amplitud a un objeto familiar en comparación con un objeto desconocido. Estos datos sugieren que el autismo se asocia con el deterioro de reconocimiento facial que se manifiesta a temprana edad (Dawson, 2010).

En cuanto a la percepción y el autismo, se sabe que en autismo, la generalización de aprendizaje perceptivo es menor. En este caso, un estudio ha probado la generalización del sistema de detección de la cara en una muestra de adultos con autismo y un grupo control sin autismo. Se hicieron registros con EEG, mientras que los participantes vieron imágenes de rostros y objetos. Se analizó la N170, que está relacionada con las primeras etapas de detección de la cara, y esta mostró que los dos grupos de participantes fueron comparables en la activación de la N170 a las caras reales y objetos, pero que el grupo de control mostró un aumento de la N170 cuando el estímulo

mostrado era una cara, respuesta parecida a los objetos en el grupo con autismo. Esto indica que el sistema de detección de la cara es más bajo y menor en autismo que en el desarrollo típico (Churches y col., 2010).

Las personas con autismo muestran diferencias en las capacidades de procesamiento de cara al comienzo del desarrollo. Para examinar si estas diferencias reflejan una trayectoria de desarrollo atípico en comparación con retraso del desarrollo, se estudiaron las respuestas cerebrales a caras familiares y no familiares en veinticuatro (de 18 a 47 meses de edad) niños con autismo; y se compararon con las respuestas de treinta y dos (de 12 a 30 meses edad) niños con desarrollo típico. Los resultados de 2 experimentos revelaron que las respuestas cerebrales a las caras de los niños con autismo se asemejan a las observadas en los niños más pequeños y por lo general en vías de desarrollo, lo que sugiere retraso en el desarrollo. Las respuestas electrofisiológicas a las caras también se relacionaron con informes de los padres de la adaptación en los comportamientos sociales, tanto para los niños con autismo y el desarrollo típico (Webb, 2011). La hipótesis de la motivación social postula que la respuesta cerebral alterada para los rostros humanos en el autismo se debe a un desarrollo atípico social y la exposición reducida a la cara. El estudio contrasta la especialización cerebral para la información social frente a la información no social en 36 sujetos con autismo y 18 controles con desarrollo típico emparejados por edad, raza, sexo, uso de las manos, y la capacidad cognitiva. Se registraron y observaron los potenciales evocados provocados por las caras, rostros, caras invertidas, letras y pseudopalabras. Se comparó la respuesta (N170), así como el rendimiento en las medidas estandarizadas de reconocimiento facial y la palabra de lectura / decodificación. De acuerdo con los resultados anteriores, los

sujetos con autismo muestran el procesamiento de caras más lento y de menor sensibilidad para hacer frente a la inversión, sin embargo, mostraron respuestas cerebrales similares a los estímulos que no contenían caras. Los resultados sugieren que los sujetos con autismo muestran una especialización cerebral atípica para la información social, y una especialización intacta para obtener información no social. Los resultados concuerdan con el concepto de disfunción específica en los sistemas de procesamiento de información social como dificultad en el autismo (McPartland y cols., 2011).

2. JUSTIFICACIÓN

El reconocimiento de caras individuales es una capacidad visual humana básica para las relaciones interpersonales. Esta función sugiere que existe un procedimiento especial para archivar caras mediante mecanismos distintos a los utilizados en la identificación de objetos o animales. Teniendo en cuenta lo que dijo Frith (2000) de que la característica universal del procesamiento humano de la información estaba alterada en el autismo, sabiendo que una de las alteraciones de mayor importancia que se han descrito en el trastorno autista es la aparente dificultad que parece presentar para el reconocimiento facial, y que una alteración en la capacidad de coherencia central (en el caso de autismo sería un estilo peculiar de procesamiento de la información), podrían alterar las capacidades y los déficits de las personas con autismo; sabiendo a su vez que las personas con autismo serían relativamente buenas en aquellas tareas en las que se prima la atención en la información local (procesamiento relativamente fragmentario y basado en detalles), pero que lo harían peor en tareas que requiriesen el reconocimiento

en sentido global. Y teniendo en cuenta que su uso de la información global es menor que el uso de la información local o fragmentado. Teniendo también en cuenta que existen personas que poseen una patología asociada al reconocimiento de caras, presentando prosopagnosia en donde pueden reconocer objetos, pero no identificar caras aunque las pueden diferenciar de objetos.

Sabiendo también que la prosopagnosia no es en un cuadro específico de no reconocer caras, sino más bien una forma de agnosia visual (no visión de la cara), presentando lesión en el hemisferio cerebral derecho, y lesión bilateral en los lóbulos occipito-ventral o temporal, y contando con la información de que existe un módulo específico de reconocimiento de caras en la región temporo-occipital derecha.

Diríamos que no sabemos si la alteración que presentan las personas con autismo como se viene describiendo en la literatura existe como tal en el reconocimiento de caras, en el procesamiento de la misma de sus rasgos y la dotación de significado; y no sabemos si esto está relacionado con el trastorno de reconocimiento y procesamiento de caras y las alteraciones que presenta el cuadro de pacientes con prosopagnosia.

Los estudios de neuroimagen en desarrollo ordinario con los que contamos y que hemos revisado señalan la existencia de una activación normal del área fusiforme facial en respuesta a las caras y también del área occipital facial, ambas del hemisferio derecho e interactuando para el reconocimiento normal de caras. Y los estudios de revisión bibliográfica con los que contamos presentan una generalizada conclusión de que existe una alteración entre la relación reconocimiento facial y autismo, a pesar de tener algunos estudios de neuroimagen desde el año 2010, que parecen postular que no existe alteración en dicho reconocimiento, y si la existencia de rutas alternativas para el

procesamiento, así como la importancia de la estimulación ambiental a la que haya estado sometida el sujeto.

3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3.1 Objetivos

Los objetivos de esta investigación son estudiar las diferencias en la latencia y en la localización de fuentes de las ondas N170 y N400 durante el reconocimiento de caras conocidas y no conocidas como indicadores neurofisiológicos del procesamiento central en un grupo de niños con autismo y un grupo de niños control.

3.2 Hipótesis

1. Nuestra primera hipótesis plantea la existencia de diferencias significativas entre el grupo de niños con autismo y el grupo de niños control, con una disminución de la latencia de la onda N170 para la condición de caras conocidas (CC) en el grupo de niños con autismo.
2. Como segunda hipótesis se plantea la existencia de diferencias significativas en el grupo de niños con autismo y el grupo de niños control con una disminución de la latencia de la onda N170 cuando ven caras no conocidas (CNC) a favor del grupo de niños con autismo.
3. Como tercera hipótesis se plantea estudiar la existencia de diferencias significativas entre los dos grupos, niños con autismo y niños control, con una disminución de la latencia de la onda N400 cuando ven caras conocidas (CC) en el grupo de niños con

autismo.

4. Como cuarta hipótesis proponemos estudiar la existencia de diferencias significativas entre las condiciones de caras conocidas y no conocidas para la latencia de la onda N170, en el grupo de niños con autismo, siendo esta latencia menor para la condición de caras conocidas (CC).

Nuestras hipótesis de análisis de fuentes, siguiendo la teoría de *Dawson, (1996)*, es que el grupo de niños con autismo manifestaría diferencias significativas no solamente en un área concreta cerebral sino en todos los lóbulos cerebrales antes estímulos visuales. Por lo tanto:

5. Como quinta hipótesis proponemos determinar si existen diferencias significativas en la actividad cerebral en las áreas frontales, temporales, occipitales, parietales en el grupo de niños con autismo cuando ven caras conocidas (CC) y caras no conocidas (CNC) en la onda N170 a favor del grupo de niños con autismo.

6. Como sexta hipótesis proponemos estudiar la existencia de diferencias en la actividad cerebral en las áreas frontales, occipitales, temporales en el grupo de niños con autismo cuando ven caras conocidas (CC) y no conocidas (CNC) en la onda N400 a favor del grupo de niños con autismo.

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1. Personas

En este estudio participaron 32 personas, en el grupo experimental contamos con 17 sujetos con Diagnóstico de Trastorno de Espectro Austista (TEA) con una media de edad cronológica de 139,07 meses y una desviación estándar de 20,88. Se excluyó un sujeto por artefactos en el EEG. Todos asistían regularmente al Centro de Educación Especial específico en autismo “Juan Martos” de la Comunidad de Madrid. Uno de los niños cuenta con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) asociado y con medicación (Haloperidol 0,5mg., Depakine 200mg., Modecate 25mg y Stratera 40mg), y todos los demás con cuadros de trastorno específico en autismo con retraso mental asociado en distintos niveles de los cuales ocho niños cuentan con tratamientos asociados generalmente para trastorno del sueño, conducta e hiperactividad: uno cuenta con medicación de Risperdal 0,25mg. y Rubifen 10 mg., uno con Risperdal 0,25mg y Variargil gotas 15 mg., uno con Concerta 34mg e Invega 3mg, 1 con Risperdal 1mg y Prozac 20mg., y otro con Zyprexa 2,5mg., uno con Risperdal y Depakine 200mg.. El grupo control estuvo constituido por 16 niños sin antecedentes neurológicos, neuropsiquiátricos y sin dificultades escolares asociadas. Todos estaban entre 8 y 14 años, todos eran hombres, con una media de la edad cronológica de 135,81 meses y una desviación típica de 23,49. Todos asistían a colegios ordinarios de la Comunidad de Madrid. Previo al experimento todos los padres firmaron un acta de consentimiento informado redactado de acuerdo a los parámetros de la declaración de Helsinki (Levine, 1999) (Anexo 1), y un consentimiento informado de autorización y aprobación de la investigación por parte del colegio “Juan Martos” (Anexo 2).

4.2 Estímulos

Los estímulos que se utilizaron fueron un conjunto de caras no conocidas con expresiones emocionales neutras (López Ibor y cols. 2008), un conjunto de caras conocidas de profesores y cuidadores del centro escolar en el caso de los niños con autismo y caras conocidas de deportistas para el grupo control. El paradigma se planteó de esta manera debido a las características de la población de niños con autismo y la dificultad que siempre se ha estimado que tienen para fijarse y reconocer caras, se planteó el estudio con profesoras del colegio que todos habían tenido y conocían; en el caso de los niños control, se utilizaron caras de deportistas famosos y de personajes de la televisión que habíamos verificado previamente con ellos que los conocían.

Las caras fueron digitalizadas y presentadas con dimensiones de 6,66 cm de ancho y 10,777 cm de altura. Los estímulos fueron presentados centrados en un monitor de 14 pulgadas, sobre un fondo negro. Los niños se sentaron en una silla en posición de ángulo recto a una distancia de 80 cm de la pantalla en un ángulo visual horizontal de 6.1 grados y vertical de 5.54 grados.

4.3 Protocolos

Se utilizaron 2 paradigmas visuales cada uno con 150 ensayos. El paradigma de caras conocidas (CC) estaba diseñado con 10 caras conocidas para los niños con autismo y estas se repetían 15 veces para un total de 150 ensayos. Para el grupo control, se utilizaron 10 caras conocidas de deportistas famosos que igualmente se repetían 10 veces. El paradigma para caras no conocidas (CNC) se utilizaron 10 caras con

expresiones neutras (Lopez Ibor y cols., 2008) y se repetían igualmente 15 veces. Este paradigma fue igual para el grupo de autismo como para el grupo de control.

En los dos paradigmas, el experimento estaba diseñado para la presentación de manera aleatoria de los estímulos, con una duración de 1.500 milisegundos y de 1.000 milisegundos post-estímulo. La tarea consistía en observar los estímulos en cada uno de los paradigmas experimentales. Los paradigmas se editaron en el software de Mid Tracer 2.1 (Neuronic S.A., 2008) con el sistema osdbal en un ordenador portátil Toshiba con 34 Mb de memoria Ram que igualmente se utilizó para la presentación de los estímulos.

4.4 Registro electrofisiológico EEG

La señal electrofisiológica provenía de 32 canales (Fz, pFz, Cz, pCZ,Pz, Oz, Fp1, Fp2,F3, F4, F7, F8, PF3, PF4, pC3, C4, PC4, T1, T2, T3, T4, T3A, T4A, T5, T6, P3, P4, O1 y O2) incluidos en un gorro (EleptroCap, Int. Ltd), y recogida de manera continua por un equipo de MEDICID 5-32 (Neuronic, 2008). Los electrodos fueron aplicados con pasta electrolítica en las 30 derivaciones del sistema internacional 10-20 (Jasper, 1958) utilizando como referencia los dos mastoides. Se registró el electrooculograma (EOG) con electrodos localizados en el arco superciliar y el cantus de los ojos, con el fin de registrar tanto los movimientos oculares horizontales como los verticales. El electrodo a tierra se localizó en la zona anterior-central de la cabeza

4.4.1 Análisis de la señal de EEG

Para los analisis de los registros EEG se utilizó el sistema del programa EP Worksttion V1.4 (Neuronic, 2000). Con la señal EEG los segmentos sincronizados con la

presentación del estímulo se analizaron en 1.000 ms incluyendo 100 ms pre-estímulo y con 1 sg de muestreo. Se realizó corrección de tendencias lineales y filtro digital entre 0.5-30Hz. Se promediaron los segmentos libres de artefactos, determinados por umbral y por inspección visual para obtener los potenciales individuales. Para el análisis de la N170 (ventana entre 150-250 milisegundos) y de la N400 (ventana entre 350-500 milisegundos) se utilizó como referencia el electrodo Pz, donde se identificó la latencia. Se eligió ese electrodo Pz porque está situado en la línea media que es donde mejor se registran los potenciales evocados cognitivos, y además por ser parietal ya que es donde mejor se registran los potenciales evocados viso espaciales; las imágenes de la presente investigación eran espaciales y visuales, y han sido referencias en anteriores investigaciones del grupo (Ortiz y col., 2011).

4.5 Análisis de Fuentes

Con los datos individuales de las latencias de la N170 y la N400 se llevaron a cabo el análisis de fuentes, entre -20 y +20 milisegundos, analizados en el punto de máxima amplitud registrada en el electrodo Pz mediante el software Neuronic Localizador de Fuentes 1.0 (NLF) (Neuronic, 2008) con los nodos de Lead Field o Método de Localización de fuentes de Bayesian Model Averaging (BMA) (Trujillo-Barreto y cols., 2003). El software NLF es una aplicación para el cálculo de la tomografía eléctrica/magnética cerebral (TEC/TMC) y constituye un modelo de neuroimagen funcional con alta resolución temporal, haciendo posible localizar las fuentes de la actividad neuronal fisiológica.

El BMA es un método para resolver el Problema Inverso (PI) del EEG/MEG. Este

método de BMA aplica la teoría Bayesiana al problema de encontrar estimaciones a posteriori del ajuste de la densidad de corriente dentro del cerebro cuando numerosas restricciones anatómicas son asumidas para describir un dato dado. Las ventajas de aplicar este método son ampliamente discutidas en el trabajo presentado por Trujillo-Barreto (Trujillo-Barreto y cols., 2003).

La aplicación del NLF se distribuye con ficheros de división anatómica (matrices modelos) construidas a partir de la imagen anatómica del cerebro promedio del Instituto Neurológico de Montreal (MNI) usándose los enrejillados que aparecen por defecto en el sistema y los atlas anatómicos del cerebro el AAL (Tzourio-Mazoyer y cols., 2002) y el AAP (Atlas Anatómico Probabilístico), construido en MNI (Evans y col., 1993, Collins y col., 1994, Mazziotta y col., 1995).

Para la visualización la tomografía eléctrica cerebral (TEC) se utiliza el software de Visualizador Tomográfico Neuronic 2.0 (Neuronic, 2000) y para la localización de la proyección de la energía se utilizaron el AAP (Evans y cols., 1993, Collins y cols., 1994, Mazziotta y cols., 1995) y el de Brodmamm.

4.6 Procedimiento

Se realiza la evaluación conductual tanto de los niños con autismo como de los controles, se procede a firma del consentimiento informado por parte de los padres. Para la realización de los registros EEG, en el GA se realizó un entrenamiento a una profesional del centro de autismo y un entrenamiento con el GA para la familiarización de los materiales utilizados en el registro como el gorro, el inyector del gel y mantener la mirada en la pantalla de un monitor. Este entrenamiento se realizó durante 8 semanas.

Para el GC se procedió a la explicación del experimento antes de la realización del registro EEG. Se realizaron 2 registros una para cada paradigma experimental. El orden del registro de los 2 paradigmas se realizó de manera aleatoria. Los registros EEG se realizaron en una habitación insonorizada y con bajas condiciones de luminosidad.

4.7 Análisis estadísticos

Con los datos demográficos se calculó la media y la desviación estándar; y para los valores individuales de las latencias de la N170 y N400 en PZ entre e íter grupo se realizo un análisis multivariado ANOVA. Estos análisis se realizaron con el SPSS 17. Con los valores de los análisis de fuentes individuales se analizó por un lado, la media tanto para el GA como para el GC en las condiciones de CC y CNC para la N170 y la N400, por otro lado se calcularon las diferencias significativas: entre grupos (ínter-grupos) de los valores de los análisis de fuentes en la N170 y la N400 en las dos condiciones CC y CNC utilizando la T^2 de Hotelling independiente; y entre condiciones (intra grupo) CC vs CNC para los valores de los análisis de fuentes de la N170 y la N400 utilizando la T^2 de Hotelling dependiente. En la T^2 de Hotelling independiente entre grupos para la condición de caras conocidas como caras no conocidas en la N170 y N400 los grados de libertad se dieron entre 3-27, con un valores umbral de: 24.1454 para α 0.001, 15.14851 para α 0.01) y 9.69162 para α 0.05); en la T^2 Hotelling dependiente para la N1170 y N400 en el grupo con autismo los grados de libertad estaban entre 3-14 con valores umbral de: 37.81483 para α 0.001, 20.83392 para α 0.01 y 12.21604 para α 0.05); y para el grupo control los grados de libertad estaban entre 3-13 con valor umbral de 40.98959 para α 0.001, 22.04144 para α 0.01 y 12.71909 para

0.05. Estos análisis se realizaron con el software Neuronic Estadística (Neuronic, 2008).

5. RESULTADOS

5.1 Latencias

En la tabla 1 se presenta la media, la desviación estándar y las diferencias significativas de la latencia de los componentes de los potenciales cognitivos N170 y N400 durante el procesamiento de caras conocidas (CC) y caras no conocidas (CNC) entre el grupo con autismo (GA) y el grupo control (GC).

Los componentes de los potenciales cognitivos reflejan: a) que en la N170 las respuestas evocadas son significativamente menores durante el procesamiento tanto de CC como de CNC en el GA; b) mientras que los componentes de la N400 sólo se adelantan significativamente en el GA durante el procesamiento de CNC (Ver tabla 1).

CC						
	GA		GC			
	X	DS	X	DS	F	Sig.
N 170	158,13	22,614	181,62	24,514	6,948	,014
N400	450,47	19,845	475,00	20,841	10,161	,004
CNC						
N170	161,00	22,482	184,08	28,459	5,742	.024
N400	439,80	20,348	457,69	27,412	3,913	.059

Tabla 1. Media, desviación estándar y diferencias significativas entre el grupo con autismo y el grupo control sano en el procesamiento de caras conocidas y caras no

conocidas de los potenciales cognitivos N170 y N400. GA: Grupo de Autismo. GC: Grupo Control Sano. CC: Caras Conocidas. CNC: Caras no Conocidas.

Los análisis de la latencia de la N170 entre el procesamiento de caras conocidas y no conocidas no revelan diferencias significativas en ninguno de los grupos; mientras que en el componente N400 entre el procesamiento de caras conocidas y caras no conocidas, nos revelan que la respuesta evocada se adelanta significativamente en el GC durante el procesamiento de CNC (N170: GA = F .127, $p < 0.723$; GC=1,408, $p < 0.243$; N400: GA= 0.341, $p < .0562$, GC = 8,903, $p < 0.005$).

5.2. *Análisis de fuentes*

5. 2. 1. *Medias de la localización de fuentes*

La proyección de la intensidad de corriente cerebral (Voxels) BMA de los componentes N 170 y N400 que se describe en los mapas de la media estadística cuando se presentan estímulos de CC y CNC corresponde a la máxima actividad (color rojo).

5. 2.1.1. *N170*

En el GA la media de la N 170 en CC nos indican que la intensidad de corriente máxima se proyecta en el giro frontoribital lateral derecho (Voxels = 16956.1542, coordenadas: X = 72, Y = 52 y Z = 80) (Ver figura 2 A); y en CNC la máxima intensidad de energía aparece en el cuneus derecho (Voxels = 1014.9509, X=76, Y=80 y Z=188) (Ver figura 2 B).

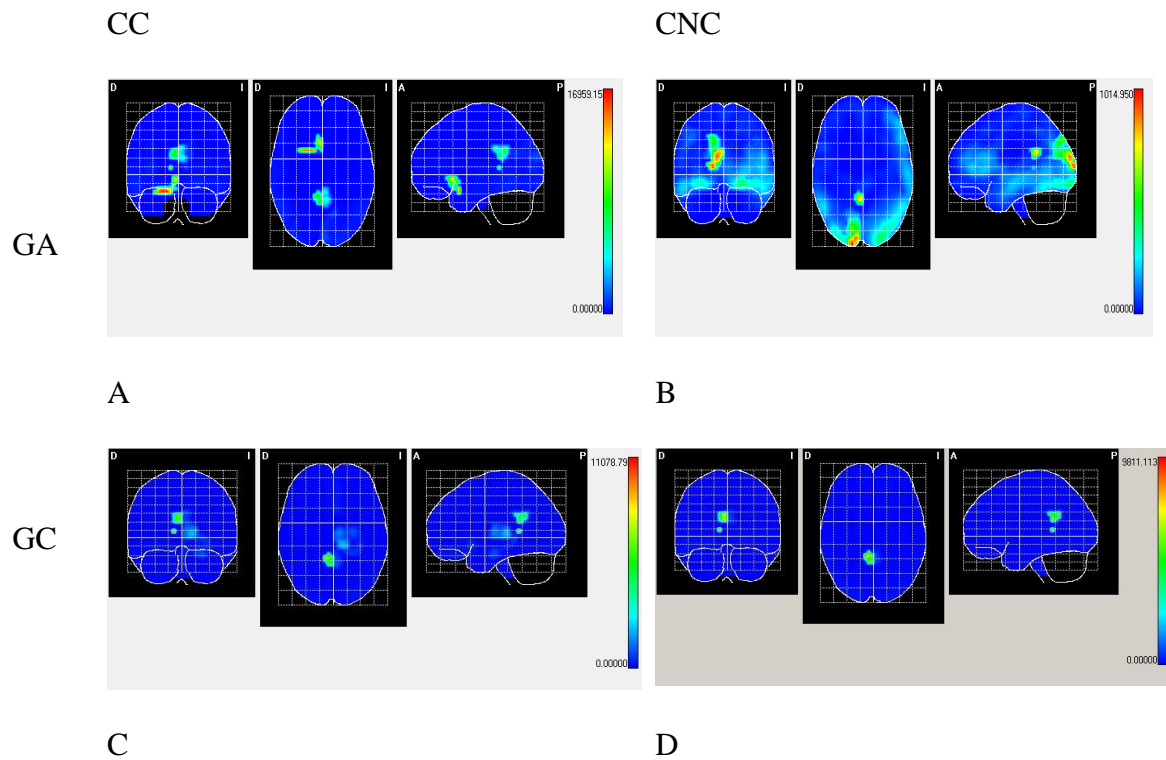


Figura 2. Vista horizontal coronal y medio sagital de la media de los análisis de fuentes BMA de la proyección de los generadores de la actividad cerebral en la N170 cuando se presentan estímulos de caras conocidas y caras no conocidas en el grupo con autismo y el grupo. CC: Caras conocidas. CNC: Caras no Conocidas. GA: Grupo de autismo. GC: Grupo Control.

En el GC la media de la N170 en CC y CNC nos indica que la máxima intensidad de corriente se proyecta en el giro parahipocampal derecho (CC: Voxels= 11078.7929, X= 80, Y= 80 y Z= 132 y en CNC: Voxels = 9811.1132, X= 80, Y=80 y Z= 132) (Ver figuras 2 C y 2 D).

5.2.1.2. N400

En el GA la media de la N 400 en CC nos indican que la energía máxima se proyecta en el uncus derecho (Voxels= 3555.0256, X=64, Y=56 y Z=92) (Ver figura 3A) y en CNC la proyección de la energía máxima se proyecta en el giro orbito frontal medial izquierdo (Voxels = 2529.6706, X=96, Y=52 y Z=72) (Ver figura 3B).

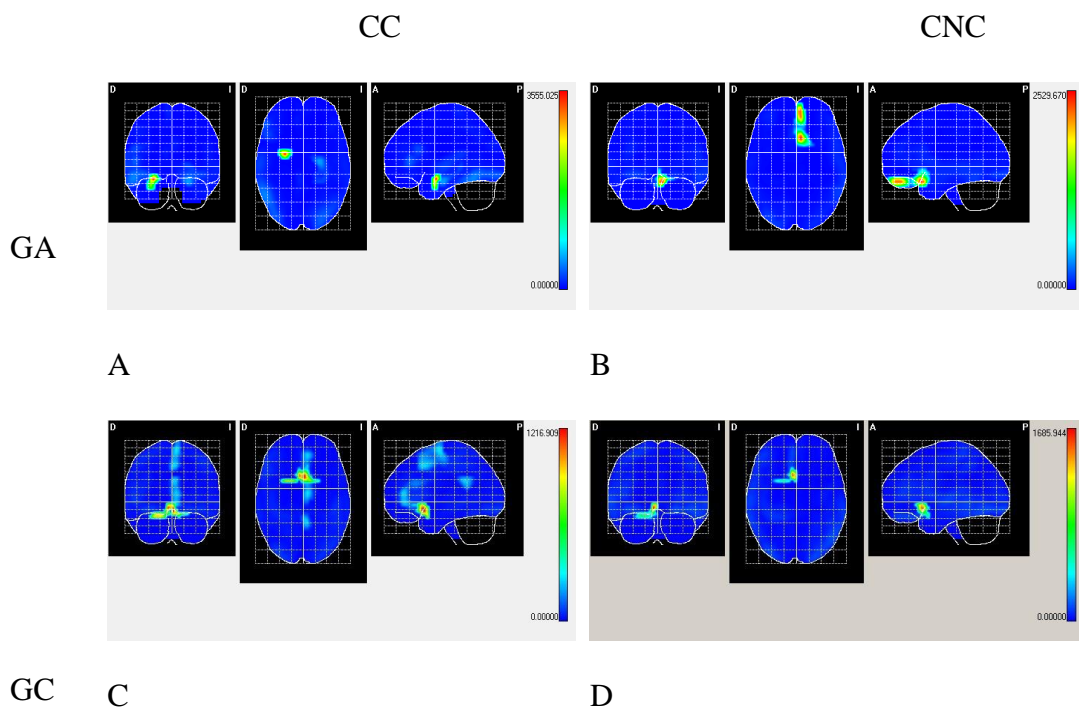


Figura 3. . Vista horizontal coronal y medio sagital de la media de los análisis de fuentes BMA de la proyección de los generadores de la actividad cerebral en la N400 cuando se presentan estímulos de caras conocidas y caras no conocidas en el grupo con

autismo y en el grupo control. CC: Caras conocidas. CNC: Caras no Conocidas. GA: Grupo Autismo. GC: Grupo Control.

En el GC en CC la máxima intensidad de la energía en la N400 se proyecta en el cíngulo izquierdo (Voxels= 1216.9091, X= 92 , Y= 60 y Z= 72) (Ver figura 3C); mientras que en CNC la media de la máxima intensidad de energía se proyecta en el cíngulo derecho (Voxels = 1590.1214 , X= 84 , Y= 63 y Z= 72) (Ver figura 3D).

5.2.2 Diferencias significativas de la localización de fuentes

5.2.2.1 Entre condiciones CC vs CNC.

5.2.2.1.1 N170

La T^2 Hotelling de los análisis de fuentes BMA en el grupo con autismo (GA) entre estímulos de CC y CNC nos indican una reducción significativa de la intensidad de energía cerebral en la N170 proyectada en áreas: frontal bilateral; occipitotemporal y supra marginal derecha cuando se presentan estímulos de CNC (ver figura 4A, tabla 2).

Las diferencias significativas T^2 Hotelling de las soluciones BMA en el grupo de control (GC) entre CC y CNC de la N170 nos indican una reducción significativa de la intensidad de energía cerebral proyectada en áreas: temporal, angular y frontal medial derecho y un aumento en el frontal medio derecho cuando los estímulos son CNC (Ver Figura 4C, tabla 3)

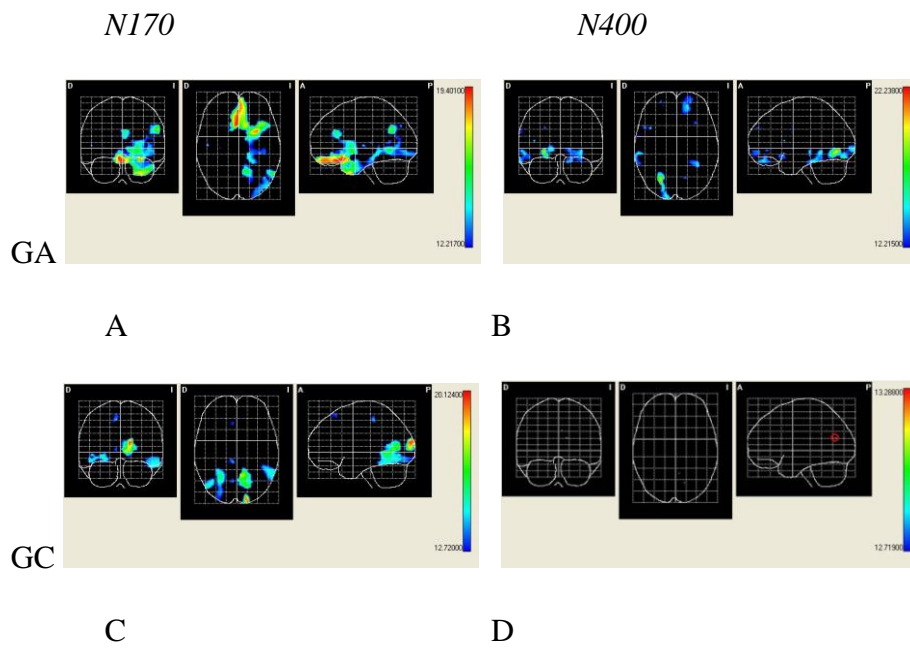


Figura 4. Diferencias significativas entre caras conocidas y caras no conocidas de los análisis de fuentes BMA de la N170 y la N400 en el grupo control y el grupo con autismo. GA: Grupo de Autismo. GC: Grupo Control.

	T Hotelling		Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X CC	CNC
Lóbulo Orbito frontal superior I	11	19.4010** *	100	52	32	10.3379	2.4797
Giro Orbito frontal lateral I	11	12.3767** *	100	48	40	10.4122	2.3439
Giro Orbito frontal medio D	11	12.4532** *	88	49	44	27.9139	2.7853
Giro Frontal inferior D	46	13.2543** *	40	64	42	18.1760	5.6017
Giro Frontal superior I	11	13.4389** *	104	66	29	17.4352	4.7374
Giro Frontal medio I	11	15.3234** *	108	64	30	21.7851	5.7198
Giro Pre central D	48	18.4365** *	32	74	83	30.2795	19.2322
Polo Temporal superior D	48	18.8001** *	29	72	82	25.9674	9.3617
Giro Temporal inferior D	19	16.3425** *	40	65	163	263.6885	84.3053
Giro Supramarginal D	48	13.8745** *	48	87	112	21.2951	3.7119
Giro Occipito temporal lateral D	20	14.2354** *	44	52	119	21.2763	8.1001

Tabla 2. Media y diferencias significativas (T^2 de Hotelling) de la N170 de las soluciones BMA entre caras conocidas y caras no conocidas en el grupo de autismo.

AAL: Atlas probabilístico de localización de áreas. AB: áreas de Broadmann. MI: Máxima Intensidad. CC= cara conocida CNC= cara no conocida. $< 0.05 = ***$.

		T Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
ATLAS	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X CC	XCNC
N 170							
Giro Frontal medio D	10	19.4365***	80	100	136	3599.5944	3702.6564
Giro Frontal medio D	10	15.3265***	83	72	25	2.4495	1.1552
Giro Temporal medio D	39	18.4834***	42	97	146	3.6541	1.1287
Giro Angular D	48	20.1243***	44	100	136	1.1534	0.1626
N 400							
Giro Occipital superior I	18	13.288***	104	92	160	0.9499	3.0071

Tabla 3. Media y diferencias significativas (T^2 de Hotelling) de las soluciones BMA de la N170 entre caras conocidas y caras no conocidas en el grupo control. AAL: Atlas probabilístico de localización de áreas. AB: áreas de Broadmann. D: Derecho. I: Izquierdo. MI: Máxima Intensidad. CC= cara conocida CNC= cara no conocida. T^2 de Hotelling $< 0.05 = ***$

5.2.2.1.2 N400

En el GA la T^2 Hotelling de las soluciones inversas BMA entre estímulos de CC y CNC, en la N400 los resultados muestran una reducción significativa de la intensidad de la energía cerebral proyectada en áreas: fusiforme derecha, occipitotemporal bilateral, pre frontal izquierdo y un aumento de la energía proyectada en áreas: occipitales derechas ante estímulos de CNC (ver figuras 4.b y tabla 4).

		T Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X CC	XCNC
Giro Orbito frontal lateral I	11	13.7161***	104	51	45	3.7170	0.7578
Giro Frontal medio I	11	12.7350***	108	64	29	14.0441	9.0141
Giro Fusiforme D	19	22.2380**	64	68	164	28.2058	25.0753
Giro Occipito temporal lateral D	19	19.0555***	64	65	160	45.5970	40.2362
Giro Occipito temporal medio D	19	18.1271***	64	61	155	47.0996	34.4366
Giro Occipito temporal medio I	18	11.4922**	104	71	157	50.9002	17.7887
Giro Occipito temporal lateral I	37	14.7072***	124	63	135	10.8940	1.6301
Precuneus D	23	11.9819***	88	100	149	0.9087	2.0334
Polo Occipital D	18	14.6790***	72	65	185	30.9215	97.6144

Tabla 4. Media y diferencias significativas (T^2 de Hotelling) de las soluciones BMA de la N400 entre caras conocidas y caras no conocidas en el grupo de autismo. AAL: Atlas probabilístico de localización de áreas. AB: áreas de Broadmann. MI: Máxima Intensidad. CC = cara conocida CNC = cara no conocida. D: Derecho. I: Izquierdo. T de Hotelling ***:= < 0.05, **:=<0.01.

En el GC la T^2 de Hotelling de las soluciones inversas BMA entre estímulos de CC y CNC, en la N400 los análisis muestran un aumento de la intensidad de la energía cerebral proyectada en el área occipital izquierda ante estímulos CNC (Ver figura 4D y tabla 3).

5. 2. 2. 2 Entre grupos GA vs GC

5.2.2.2.1 N 170

La T^2 de Hotelling de los análisis de fuentes BMA de la N170 de los estímulos de caras conocidas entre GA y GC nos indican que en el GA se da: a) un aumento significativo de la intensidad de energía cerebral en estructuras cerebrales del cíngulo, del uncus, la ínsula, el temporal y el giro occipitotemporal izquierdo y áreas frontales; y una reducción significativa de la misma en áreas de la formación del hipocampo izquierdo. GC b) un aumento de la energía con proyección en el orbito frontal lateral derecho e hipocampo (Figura 5A y Tabla5).

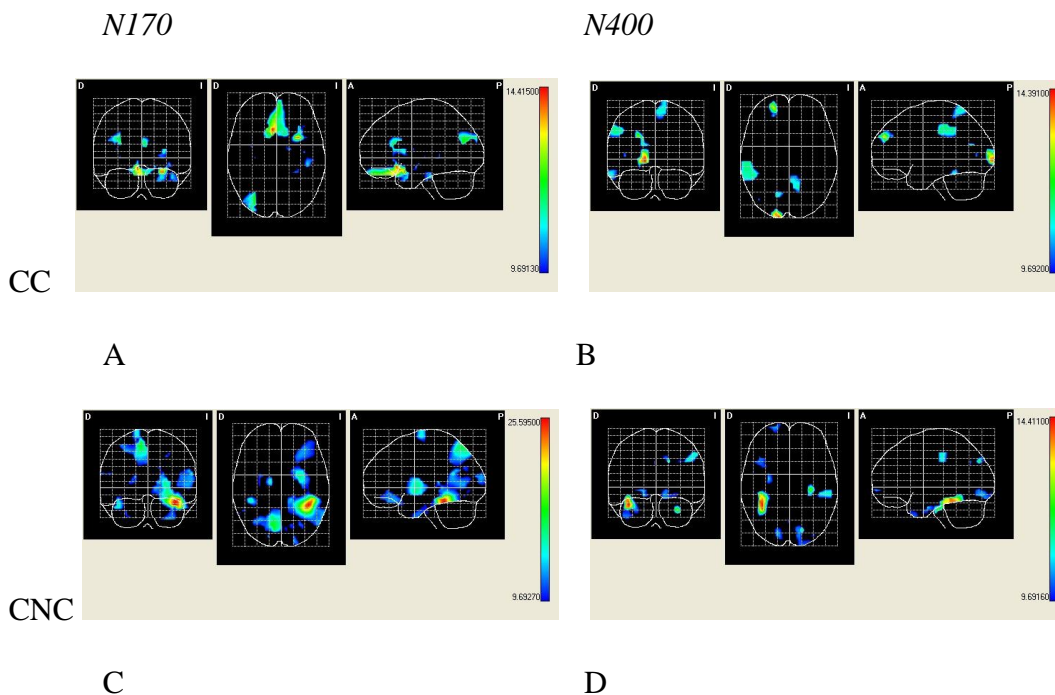


Figura 5. Vista horizontal coronal y medio sagital de las diferencias significativas entre grupos (experimental: autismo y control: desarrollo típico), de las soluciones BMA a los 170 y a los 400 ms., para la condición caras conocidas.

		T Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X GA	XGC
Giro Olfatorio D	11	14.4150***	84	60	68	5164.2929	14.2482
Giro Orbito frontal medial D	25	13.5708***	84	57	73	6107.4560	25.0138
Giro Orbito frontal lateral D	11	11.6398***	76	56	74	4.1403	26.4294
Giro Orbito frontal lateral I	48	13.7994***	116	52	80	5.4253	0.4467
Giro Temporal medio I	38	10.2757***	116	41	79	4.4980	0.1977
Giro Temporal superior I	38	9.5824***	120	43	81	10.2156	0.4860
Giro Frontal inferior I	48	10.1356***	124	82	77	20.5440	2.2345
Giro Temporal inferior I	20	9.9624***	136	42	110	36.8856	0.6551
Giro Occipito temporal lateral I	20	10.8213***	132	44	116	25.5754	0.7895
Cíngulo I	24	11.5841***	92	94	68	56.2301	9.9440
Uncus I	28	10.0150***	112	40	81	3.6388	0.3041
Formación Parahipocampal I	37	10.0499***	116	74	128	1.5327	366.5721
Ínsula I	38	13.3164***	120	52	81	7.3871	0.6703

Tabla 5. Media y diferencias significativas (T^2 de Hotelling independiente) de las soluciones inversas BMA de la N170 entre el grupo con autismo y el grupo control en estímulos de caras conocidas. AAL: Atlas probabilístico de localización de áreas. AB: áreas de Broadmann. CC: Caras Conocidas. CNC: Caras no Conocidas. GA. Grupo Autismo, GC: Grupo Control. D: Derecho. I: Izquierdo. MI: Máxima Intensidad. T^2 de Hotelling *** = < 0.05.

La T^2 de Hotelling de los análisis de fuentes BMA en estímulos de caras no conocidas entre GA y GC en la N170 nos indican que en el GA se da: a) un aumento significativo de la actividad cerebral proyectada en áreas, frontales, temporal, parietal, occipitotemporal y occipital bilateral; para hipocampo, tálamo y putamen izquierdo.

GC b) Aumento de la intensidad de la energía que se proyecta en el giro frontal superior derecho (Figura 5 C y Tabla 6).

		T Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X GA	XGC
Giro Frontal superior D	6	14.1767***	76	144	101	2.826	3.0941
Giro Orbito frontal lateral I	11	11.3484***	112	54	67	8.0316	3.3608
Giro Frontal inferior I	47	9.8502***	136	55	54	17.4222	4.5602
Lóbulo Temporal superior D	21	10.7756***	28	92	145	5.9623	4.7936
Giro Temporal medio D	22	10.1200***	36	91	141	10.3235	8.7816
Giro Temporal medio I	36	10.6572***	108	28	91	1.9117	0.9886
Giro Temporal inferior D	20	10.2463***	60	35	94	6.1666	1.1536
Giro Temporal inferior I	20	11.9355**	116	29	93	6.3767	2.0319
Lóbulo Parietal superior I	7	11.1127***	116	116	158	6.1041	5.1777
Giro angular D	39	9.9506***	52	130	155	10.8407	8.1632
Lóbulo Parietal superior D	7	17.5393**	76	132	159	10.5033	8.1755
Giro Occipitotemporal lateral D	20	14.4123***	48	47	127	23.1301	5.2922
Giro Occipitotemporal lateral I	30	23.6031***	128	50	136	78.4880	16.3694
Giro Occipitotemporal medio D	19	10.1956***	60	76	152	5.3839	1.5460
Giro Occipitotemporal medio I	30	10.9257***	104	67	138	21.4389	6.4634
Giro Occipital superior I		10.0373***	104	100	163	19.9861	5.3272
Polo Occipital I	18	10.7258***	112	83	187	67.7240	24.2452
Giro Fusiforme I	37	25.5950*	128	52	132	66.1001	10.2116
Cuneus D	19	10.6646***	68	80	161	33.6070	6.6799
Precuneus D	NA	11.0228**	84	109	148	18.0441	8.5430
Giro Parahipocampal I	27	11.4282***	100	69	132	8.3786	2.0986
Tálamo I	NA	12.3327***	104	78	124	0.7848	0.4793
Globo pálido I	NA	9.9732***	104	68	84	1.9488	0.8825

Putamen I	NA	15.1652**	116	75	93	8.4293	1.9705
Cerebelo I	NA	23.9520***	124	49	136	15.5982	2.2353
Brain stem	Na	11.2112***	108	72	120	1.6824	0.2945

Tabla 6. Media y diferencias significativas (T^2 de Hotelling) de las soluciones BMA de la N170 entre el grupo control y el grupo con autismo en estímulos de caras no conocidas. AAL: Atlas probabilístico de localización de áreas. AB: Áreas de Broadmann. GA. Grupo Autismo, GC: Grupo Control. MI: Máxima Intensidad. T^2 de Hotelling *** = < 0.05 , ** = < 0.01 , * = < 0.001

5.2.2.2.2 N 400

La T^2 de Hotelling de los análisis de fuentes BMA de la N400 en estímulos de CC entre GA y GC nos indican que el GA presenta un aumento significativo de la intensidad de energía cerebral proyectada en áreas frontal, temporal, parietal inferior y occipital derecho y una reducción de la intensidad de energía proyectada en el área post central izquierda (Figura 5 B y Tabla 7).

La T^2 de Hotelling de los análisis de fuentes BMA de la N400 en estímulos de CNC entre el GA y el GC nos indican que en el GA: a) en frontal, temporal formación del hipocampo y cerebelo derecho se presenta un aumento significativo de la energía.

En el lóbulo occipital el aumento de la energía se proyecta en áreas: lingual bilateral, precuneus derecho y occipital superior izquierdo, mientras que la reducción de la energía se proyecta en el polo occipital y occipital medio e inferior izquierdo. b) En áreas occipitotemporales aumenta la energía en lateral y medial izquierdo y se reduce en el lateral izquierdo. c) En el giro parahipocampal el aumento de la energía se proyecta

sobre el izquierdo, mientras que se reduce la energía en el derecho (Ver figura 5 C y Tabla 8).

		T Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X GA	XGC
Giro Frontal medio D	9	12.1608***	72	99	39	4.8197	2.5003
Giro Temporal inferior D	20	10.5279***	32	51	135	371.9109	13.1904
Giro Temporal medio D		9.7691***	48	76	166	27.9685	7.3167
Giro Post central	I5	10.8497***	100	141	147	1.1897	11.7851
Giro Angular D	40	11.3143***	44	112	131	7.0958	5.7673
Polo Occipital D	17	14.3910***	76	72	192	5.6328	5.0210
Cuneus D	17	13.3083***	76	75	190	3.7106	2.6972

Tabla 7. Media y diferencias significativas (T^2 de Hotelling independiente) de las soluciones BMA de la N400 entre grupo con autismo y grupo control en estímulos de caras conocidas. AAL: Atlas probabilístico de localización de áreas. AB: áreas de Broadmann. CC: Caras Conocidas. CNC: Caras no Conocidas. GA. Grupo Autismo, GC: Grupo Control. MI: Máxima Intensidad. T^2 de Hotelling *** = < 0.05 .

		T Hotelling	Coordenadas			Voxels MI	
AAL	AB	Voxels MI	X	Y	Z	X GA	XGC
Giro Frontal superior D	11	9.7003***	72	66	26	11.3644	9.1362
Giro Frontal medio D	11	10.1576***	64	68	24	9.2629	5.7434
Giro Temporal inferior D	36	9.7215***	60	36	88	4.8056	2.2568
Giro Temporal medio D	20	10.0728***	52	32	75	13.6288	5.9094
Giro Pos central I	3	11.1531***	148	119	116	5.0563	17.8292

Giro Occipitotemporal lateral D	37	14.4110***	52	48	132	6.7938	4.0265
GOccipitotemporal lateral I	20	12.5352***	120	40	112	1.7846	3.9382
Giro Occipitotemporal med I	18	10.2519***	104	63	169	38.4101	33.0982
Giro Occipital superior I	19	11.8014***	108	108	169	6.8470	2.3540
Giro Occipital medio I	19	9.7250***	124	107	176	6.4952	7.5952
Giro Occipital inferior I	18	9.7723***	120	61	184	40.6633	68.6940
Polo Occipital I	18	9.7599***	116	61	186	74.9095	107.5559
Giro Lingual I	18	10.1179***	104	56	183	35.8759	33.4454
Giro Lingual D	18	10.5617***	72	61	173	59.4436	23.5127
Precuneus D	NA	9.7065***	88	107	157	3.4147	2.7762
Giro Parahipocampal I	30	11.8893***	116	40	112	0.8884	1.4119
Giro Parahipocampal D	36	9.8181***	64	38	97	1.6704	1.5710
Formación Parahipocampal D	36	10.3278***	60	43	97	2.4780	1.7216
Cerebelo D	37	14.0132***	52	45	133	3.2820	2.6269

Tabla 8. Media y diferencias significativas (T^2 de Hotelling) de las soluciones BMA de la N400 entre el grupo control y el grupo con autismo en estímulos de caras no conocidas. AAL: Atlas probabilístico de localización de áreas. AB: áreas de Broadmann. D: Derecho. I = Izquierdo. GC: Grupo Control. GA: Grupo con Autismo. MI: Máxima Intensidad. T^2 de Hotelling *** = < 0.05

6. DISCUSION

6.1 Latencias

6.1.1 N170

En los resultados obtenidos entre los grupos, se observa que cuando a los niños se les presentaba la tarea de ver caras conocidas, se encuentra que la onda N170, presenta una latencia menor en el grupo de autismo con diferencia significativa en comparación con el grupo control; esto puede indicar que para el reconocimiento o identificación de caras conocidas, el cerebro del niño con autismo identificaría o codificaría antes la información relativa a caras conocidas que el cerebro de niños con desarrollo ordinario. Los resultados de latencias a nivel intragrupo, dentro del grupo de niños con autismo se observa que la respuesta se adelanta para las caras conocidas, comparando dentro de él mismo la respuesta a caras conocidas y no conocidas cuando aparece la onda N170 aunque la diferencia no es significativa. Esta misma respuesta es la observada en el grupo de niños control. Por lo tanto a nivel intragrupo, presentan comportamientos similares ante la respuesta de caras conocidas y no conocidas a los 170 msg. los niños con autismo y los niños control. Estos resultados pueden estar relacionados con que la onda N170 se ha visto en algunos estudios que no sólo se ocupa predominantemente de la codificación de rostros, sino que sería sensible a la familiaridad de los mismos; Caharel y sus colaboradores (Caharel y cols., 2002) postulan que bajo algunas condiciones de visualización pasiva a caras desconocidas se han visto menores amplitudes N170 de caras familiares. Esto explicaría el hecho de que los sujetos con autismo de nuestro estudio han trabajado y se han relacionado en periodos de su vida

con las personas que aparecían en las caras conocidas y esto ha podido hacer que presenten una menor latencia para su identificación.

Los datos obtenidos por nosotros concuerdan con los publicados por Bentin y cols., (1996) demostrando que el componente N170 no es exclusivamente para codificar posiciones y reconocer caras, los autores concluyen que la N170 se relaciona con los procesos de codificación estructural y no de identificación o reconocimiento. Este resultado llevó a Bentin (2000) a la conclusión de que la N170 no está directamente asociada con la identificación de caras, sino también a procesos de codificación estructural. Por el contrario, refleja un proceso que precede a la identificación, un proceso en consonancia con la "etapa de codificación estructurales" sugeridas en el modelo de Bruce y col., (1989). Esta explicación de que la N170 tiene que ver más con la codificación estructural que con la identificación se puede acoplar perfectamente al funcionamiento en autismo y encaja con la teoría de la débil coherencia central (Frith, 1989) que presentan las personas con autismo que hace referencia a no “tirar” del contexto para identificar las cosas, sino ver las partes perfectamente y las estructuras por separado y de manera aislada con mayor facilidad que el desarrollo ordinario: *“Parece que las personas con autismo poseen una capacidad sobresaliente para hacer rompecabezas y descubrir figuras enmascaradas y percibieran con gran facilidad el entorno en forma de estructuras aisladas muy fáciles de identificar, en cambio en el desarrollo ordinario se tiende a ver todo con coherencia y sentido, como una gestalt, teniendo mayor dificultad o gran imposibilidad los niños y adultos en desarrollo ordinario para ver la realidad por estructuras y fuera del contexto”*. En este estudio que se presenta, las caras conocidas fueron caras de familiaridad para los sujetos con

autismo, hubo una relación previa, siendo esto según algunos autores, un facilitador del reconocimiento facial en niños con autismo. Idiazábal-Aletxa y cols., (2007) encontraron que muchas de las disfunciones sociales que se observan precozmente en el autismo, como el contacto ocular, la atención conjunta, la respuesta a emociones, así como el reconocimiento de caras, implican a la capacidad de poder atender más o menos a éstas y de procesar su información. Estas conclusiones pueden explicar la importancia de las relaciones y trabajo previo de estimulación que han tenido los sujetos del presente estudio y sus mejores resultados obtenidos a ver caras conocidas en el componente N170 en comparación con los sujetos de desarrollo ordinario. Sabemos por la literatura que las personas con autismo, presentan un trastorno en la intersubjetividad, es decir sin preferencia por mirar rostros faciales desde el nacimiento (Valdizán, 2003) , sin emitir turnos conversacionales con sonidos, o preferencias por voces humanas a los pocos días o meses de nacer, sin sonrisa correlativa, así como una alteración de intersubjetividad secundaria cuando el bebé aprende del mundo a través de la mirada del otro, a través de mirar al otro y observar, y a través de la atracción de los estímulos faciales del otro, para lo que tiene preferencia frente a objetos; usando los objetos como mediador para compartir la comunicación, seguimiento en imitación del otro, entendiendo la pauta de turnos y atender conjuntamente a un mismo objeto o hecho y compartirlo (Rutter, 1978), demandando atención para compartir y mostrar objetos o cosas, interés por las personas, por los iguales, comenzar a saber que se puede “engañar” porque las mentes son diferentes y lo que pensamos no se ve y entendiendo a los otros como seres (Riviére, 1998)

Los niños con trastorno autista que presentan estimulación desde etapas tempranas

mejoran en el tiempo en sus signos y síntomas de alteraciones intersubjetivas y mentalistas, sobre todo cuando estas relaciones se dan con personas conocidas (inicialmente debido a su dificultad de generalización de aprendizajes). La tesis de Hobson, (1991) postula que el niño en desarrollo ordinario es quien adquiere el conocimiento acerca de la naturaleza de las personas a través de la experiencia de relaciones afectivas interpersonales. Es la implicación intersubjetiva, para la que está biológicamente predispuesto, la que le permite la comprensión de la naturaleza subjetiva.

También sustentan los resultados de esta tesis, las investigaciones de identificación de caras conocidas y caras no conocidas a los 170 milisegundos en sujetos en desarrollo ordinario, aspecto que parece también suceder en autismo, y es que dada una experiencia previa la familiaridad tiene efecto sobre el reconocimiento. En otros estudios encontramos que una importante fuente de datos para entender los procesos de percepción, reconocimiento e identificación de caras proviene de los estudios de priming (Bujan-Mera, 2012). En general, estos estudios ponen de manifiesto que una cara es reconocida de modo más preciso y más rápido cuando ya ha sido presentada recientemente (Bruce y col., 1985; Ellis y col., 1996), aspecto que parece suceder también en autismo, y podría ser debido al efecto de la experiencia y la estimulación previa.

Las habilidades del reconocimiento temprano de caras se cree que se deben a un sistema subcortical, que poco a poco se hace dependiente de un sistema especializado en caras más cortical (Muñoz-Yunta, 2005). El desarrollo de un sistema cerebral especializado

en caras puede depender de la experiencia necesaria para un sistema normal de procesamiento especializado en caras. Las intervenciones tempranas que tocan la atención social pueden derivar en cambios de la actividad cerebral, como reflejan los PECS ante estímulos de caras, en donde estos niños muestran mejoría y también muestran actividad cerebral normal habiendo pasado por procesos de estimulación y experiencia previa (McPartland y cols., 2004).

Los datos de esta tesis no concuerdan con el estudio de procesamiento de caras con emociones en autismo y controles sanos que realizó Batty (2010) en el que se observó una respuesta retrasada para N170 (mayor latencia) en niños con autismo en comparación con niños control que presentaban un desarrollo ordinario. Aunque la explicación a esto la tenemos en que realmente se conoce que las dificultades de las personas con autismo son el reconocimiento emocional en el otro y la intersubjetividad, y no tanto la identificación y reconocimiento facial, ni la codificación estructural de la cara.

En relación a estos resultados de emociones, encontramos múltiples investigaciones que postulan resultados similares de dificultad en el reconocimiento e identificación de las mismas. La tarea que proponen Baron-Cohen y cols., (1993) en uno de sus últimos trabajos se llama “Leer la mente en los ojos o tarea de los ojos”. La tarea implica mirar fotos de la zona de los ojos y realizar una elección forzada entre dos palabras, la que mejor describa lo que la persona (de la foto) está pensando o sintiendo. Tal tarea implica capacidad de teoría de la mente en el sentido que el sujeto tiene que comprender términos de estados mentales y relacionarlos con caras (con partes de la cara en este

caso). En un estudio, utilizando la “tarea de los ojos”, contrastaron, entre otras, la siguiente predicción: los adultos con autismo o síndrome de Asperger, a pesar de tener un CI normal o por encima de la media, presentarían déficit en una prueba específica de teoría de la mente, por lo tanto presentan dificultad en el reconocimiento emocional.

Por otro lado los resultados de esta tesis si concuerdan con los datos de un estudio de Itier, donde se refleja que en autismo se presenta una menor latencia para las caras que para la inversión de las mismas, así como para procesar objetos (Itier y col., 2004).

Siguiendo con estudios de emociones, caras y autismo, registrando PECS en niños en temprana edad (antes de los 4 años) que tenían que observar caras con diferentes expresiones emocionales (una mujer con expresión neutra y de miedo), se observa que los niños control presentan un componente negativo alrededor de los 300 milisegundos más grande a las expresiones de miedo frente a las neutrales. Por el contrario, los niños con TEA no muestran diferencias de amplitud en esta onda en las expresiones de miedo frente a las neutrales; sin embargo hubo datos de niños que superados los 4 años si tenían una velocidad alta de procesamiento para la cara de miedo, y que esto se asociaba con una mejor actuación de atención social; por lo tanto estos datos sugirieron o concluyeron que los niños con autismo menores de 3 años muestran un patrón alterado de las respuestas cerebrales a estímulos emocionales (Perich-Alsina y col, 2002) y que conforme existe una intervención y evolución en ellos, mejoran significativamente en estas tareas y en la atención social debido al componente de estimulación psicoeducativa y social; investigación que vuelve a poner en relieve la importancia en el reconocimiento facial, emociones y relación social el haber tendido estimulación y

experiencia previa.

Más resultados de investigaciones que no son concordantes con la tesis que llevamos a cabo en cuanto a la diferencia de identificación entre cara y objeto a los 170 msg., son algunos donde se observa que en sujetos con desarrollo ordinario la onda N170 es típicamente mayor ante caras que ante imágenes que no son caras, y más prominente en el hemisferio derecho. Y en autismo, la N170 es mayor para objetos inanimados que para caras, y está distribuida de forma bilateral, pero estos resultados se ven alterados y son diferentes como hemos comentado al haber tenido experiencias previas de familiaridad, ya que tanto la biología como la experiencia contribuyen al desarrollo de los sistemas del procesamiento de caras (Muñoz-Yunta, 2005).

El resultado obtenido en nuestro estudio tampoco resulta concordante con el resultado del estudio de Hileman (2010), en el que investiga la respuesta cerebral a caras en posición vertical y en posición invertida, y donde se observa que los niños con autismo presentaban latencias más amplias en N170 que los niños con desarrollo típico para la posición de caras verticales. Los resultados del estudio de Hileman puede explicarse al estar midiendo la combinación entre posiciones; donde sabemos por la literatura que el procesamiento de la globalidad del elemento, así como la coherencia central del espacio, son áreas de dificultad en las personas con autismo, coherencia central débil, si no que son especialistas en el reconocimiento de las partes, por lo tanto es muy posible que las personas con autismo muestren respuestas similares en objetos en posición vertical que invertida, y sean más rápidos en la invertida que en controles sanos porque no intentan buscar un sentido identificativos a dicho elemento (Frith, 1989).

Existen estudios parecidos al que me ocupó en esta tesis, pero que vuelven a poner de manifiesto la tarea de la identificación de objeto frente a cara en autismo; uno de estos estudios es de Churches y Baron-Cohen (2010) que analizando la onda N170 en niños con autismo y desarrollo ordinario caras versus objetos obtuvieron como resultado en el grupo de control una respuesta mas rápida cuando el estímulo mostrado era una cara, y una respuesta más rápida al objeto en el caso de niños con autismo; Esto hizo concluir a los autores que el sistema de detección de la cara en comparación a objetos es más bajo y menor en autismo que en el desarrollo ordinario. En este estudio, se tiene en cuenta la variabilidad del CI en relación al reconocimiento facial, y la estimulación previa que hemos comentado no parecieron tener los sujetos de este estudio para poder a través de la experiencia mostrar resultados de mayor identificación.

Hobson, (1987) halló que las personas con autismo clasificaban fotos de caras por el tipo de sombrero cuando podían elegir libremente el criterio de selección. Parece probable, por lo tanto, que la coherencia central débil en el autismo se ponga de manifiesto más claramente como una preferencia de procesamiento (no consciente) por determinadas partes u objetos, que puede reflejar la existencia de dos tipos de procesamiento (uno relativamente global y con significado frente a otro relativamente local y fragmentado). Esto puede tener que ver con que la N170 está más relacionada con el reconocimiento y codificación facial que con la identificación facial, aunque es sensible a la familiaridad, y como hemos comentado; encontramos en relación a esto estudios en relación a la teoría explicativa de la débil coherencia central (Happé, 1997) que sustenta la parte central del procesamiento de la información de las personas con autismo. Otros estudios que sustentan esta teoría son aquellos que dicen que se sabe

que el niño con autismo es capaz de reconocer las facciones independientemente de la configuración global o de la identificación del rostro, también se sabe que no consigue procesar esas facciones visual y espacialmente, pero si es capaz de reconocer los rasgos faciales y a su vez es incapaz de integrarlos en una cara específica (Idiazábal-Alexta y cols., 2007).

6.1.2 N400

Otro de los resultados obtenidos es el componente de la onda N400 estudiada en este trabajo que hace referencia a los componentes de los potenciales cognitivos. Lo que se observa comparando entre grupos es que la medida se adelanta para los dos grupos siendo únicamente significativa para el grupo de niños con autismo cuando los niños ven caras conocidas a los 400 msg.; Estos resultados pueden seguir en consonancia con el trabajo en estimulación previo y la relación social que habían presentado en mayor medida las personas con autismo que los controles de este estudio.

A nivel intragrupo, en el grupo de autismo, la onda se adelanta para las caras no conocidas y lo mismo sucede en el grupo de control a nivel intragrupo (es decir midiendo en cada grupo la respuesta a CC y CNC en N400). Estos resultados generales parecen concordar con otra investigación que se centra en la codificación semántica relacionada con la cognición de caras. La investigación consistía en analizar los potenciales evocados cognitivos para ver la respuesta de niños con y sin autismo cuando ven su propia cara, caras familiares y objetos. Los resultados encontrados en torno a la N400 podrían indicar la existencia de un déficit no tanto en el reconocimiento de caras, sino en la codificación semántica de las caras de los niños con autismo, y que esto sería

lo que podría estar implicado en la dificultad en la comunicación social, (Gunji , 2011). Los resultados que encontramos de estudios de N400 son con influencia del lenguaje y exploración de campos semánticos, Valdizán y cols., (2004) estudiaron la influencia del contexto semántico de la N400 (presencia o no del potencial) en niños con autismo mediante la estimulación auditiva con pares de palabras que guardan relación semántica entre ellas (congruentes) o sin relación alguna (incongruentes). Los niños con autismo presentan un incremento de la latencia N400 y una alteración en la distribución topográfica de la misma, pero con amplitud conservada. Esto significa que los niños con autismo tienen la capacidad discriminatoria entre pares de palabras congruentes e incongruentes, lo que ocurre es que la manera de interpretar estos datos es más lenta y limitada, lo que explicaría desde el punto de vista neurofisiológico, la disfunción/déficit que los niños con autismo presentan en el procesamiento semántico. Igualmente en la bibliografía, y no coincidente con nuestros resultados, en estudios de caras versus objetos, está en la recopilación de estudios realizada por Valdizan (2003) en la que se observan alteraciones en el componente N400 ante estímulos de caras versus otros estímulos. Estos datos proporcionan evidencia sobre una velocidad de la energía cerebral enlentecida para el procesamiento de caras en individuos con autismo y subraya el papel de la velocidad de procesamiento en el déficit de procesamiento de caras en autismo. Y es posible que se de este resultado a la hora de medir cara versus objeto en niños con autismo y controles sanos para reconocer una cara, máxime si el objeto era familiar y la cara no; resultado que igualmente no interfiere con nuestra investigación en la cual partiendo de observar caras, vemos la respuesta a familiaridad y no familiaridad. También encontramos en relación a N400 que se ha visto que también es sensible a la

familiaridad de las caras, presentando una amplitud mayor ante caras de personas famosas que ante caras no conocidas (Bentin y col., 2000). Saavedra y cols., (2010) también encontraron latencias más cortas para N400 en el caso de caras famosas (caras conocidas) versus caras no conocidas (en sujetos con desarrollo ordinario). Estos efectos experimentales sobre N400 se han propuesto como evidencia de que este componente es un marcador de procesamiento post-perceptivo relacionado con la recuperación de información semántica y, por lo tanto, con la identificación de la cara de un individuo particular (Bentin y col., 2000). Nuestros resultados generales podrían explicarse por defectos en sus procesos atencionales, (Idiazábal-Aletxa y cols., 2007).

Por otro lado, la realización de intervenciones tempranas hacen que los niños mejoren en aspectos como la atención social, esto a su vez originaría cambios en la actividad cerebral que quedarían reflejados en los potenciales, de tal forma que los niños que mostraran mayor mejoría social evidenciarían mayores mejoras en la actividad cerebral, por lo que esto convierte a los potenciales en herramientas útiles para la evaluación individualizada de cada niño y para el control del efecto de las intervenciones sobre la función cerebral. Los resultados generales que aparecen en la investigación en cuanto a que los niños con autismo no parecen presentar dificultad en la codificación estructural de la cara lo sustentan diferentes estudios entre los que se encuentran el de Valdizán (2003) en que postula que existen dos procesos fundamentales distintos en el reconocimiento de caras, el de los rasgos y el del conjunto. El procesamiento de rasgos se realiza sobre particularidades o características, como color o longitud del pelo o el movimiento de los labios. En el procesamiento de conjunto existen, a su vez, dos procesos considerados como sinónimos, sin serlo. El primero consiste en el

procesamiento global, que permite comparar la totalidad de la imagen con una imagen previamente asimilada, y es un proceso basado en la experiencia. El segundo es el procesamiento de la configuración, en el que la cara se reconoce como un todo, y se relacionan sus facciones espacialmente; corresponde a un proceso más intrínseco de categorización. Así, el procesamiento global es un sistema más inmediato, mientras que el de la configuración constituye un mecanismo más complejo, al ser más analítico y secuencial. Esto hace que se explique perfectamente por qué las personas con autismo identifican antes que los controles sanos las caras conocidas, debido a su efecto familiaridad y debido a ese doble procesamiento en el que ver e identificar partes sería un componente intacto y de habilidad en sujetos con autismo por encima de los controles sanos.

6.2 Análisis de fuentes

6.2.1 N170

6.2.1.1 Media N170

Los resultados de la media en la N170 en caras conocidas (CC) en el grupo de niños con autismo (GA), señalan que los análisis de fuentes nos indican que existe más proyección de energía y activación cerebral en el giro fronto orbital lateral derecho, área relacionada con la toma de decisión y la consciencia, dicha zona forma parte en la ruta del procesamiento e identificación de caras, así como también proyecta su energía en áreas temporales muy relacionadas en el proceso de reconocimiento facial (Elgar, y col.,

2001).

También se observa en los resultados de la media que a los 170 msg. los niños con autismo al ver caras no conocidas (CNC) los resultados que se obtienen de la media son una proyección máxima de la energía en el cuneus derecho, área límbica y de procesamiento emocional.

6.2.1.2 Entre condiciones (CC vs CNC)

En cuanto a las diferencias significativas a los 170 msg., entre caras conocidas y caras no conocidas (CC vs CNC), observamos que en el grupo de autismo (GA), en la tarea de caras conocidas (CC), la máxima proyección de la energía se sitúa en área frontal izquierda y temporal, rutas de pensamiento, planificación e implicadas en el reconocimiento facial de caras conocida; estos resultados nos indican que estas rutas que se activan en autismo son coincidentes con las que se plantean como modelo de reconocimiento facial general, tal y como hemos mencionado anteriormente (Valdizán , 2005).

Observamos en la bibliografía de estudios de niños con autismo y caras, algunos datos coincidentes con las zonas de activación (regiones occipito-temporales) que se observan en el estudio de esta tesis; vemos en otros estudios que el componente N170 de los potenciales cognitivos presenta una base neuronal para el reconocimiento de caras presentando una máxima expresión de energía en las regiones occipito-temporales del cerebro, incluyendo el córtex fusiforme bilateral y el córtex temporal superior derecho, especializados para las caras (Idiazábal-Aletxa y cols., 2007) .

Por otro lado los resultados de esta investigación si concuerdan con los datos de un estudio de Itier en el que se observó que existe una actividad suplementaria que ayuda al reconocimiento facial y que parta posiblemente desde zonas temporales laterales (Itier y col., 2004), zonas que corresponden predominantemente en el cerebro con el reconocimiento facial. Estructuras que se han observado están activadas en los resultados en el grupo de niños con autismo de esta tesis, y donde se observan áreas temporales de mayor proyección de energía cuando los sujetos con autismo ven caras. Observamos en el grupo de control (GC) entre CC y CNC que los resultados a los 170 msg. nos indican una reducción significativa de la energía cerebral proyectada en áreas temporales, giro angular y frontal medial derecho; y un aumento de la energía en el frontal medio derecho cuando los estímulos son de CNC, resultados coincidentes con el modelo de ruta planteado por Elgar y col., (2001), que habla que para reconocer caras nuevas no vistas previamente, el circuito tiende a usar vías del córtex visual situadas en el lóbulo frontal.

No coinciden nuestros resultados con los de Valdizán y cols., (2003) donde vemos que en el proceso de ver una cara familiar, reconocerla o memorizarla, los niños con autismo pueden utilizar redes neuronales con proyección cortical distintas de las de los controles con desarrollo ordinario, que activan el giro fusiforme (AFF), el córtex frontal y córtex visual primario principalmente; y una explicación a este proceso posiblemente sea que desde los primeros días de vida el cerebro del niño con autismo no se organiza para recibir los estímulos externos por una vía correcta (Pierce y cols., 2004). Posteriormente, cada niño con autismo, en relación con el tipo de ambiente, puede generar un modelo de red neuronal que le permita un nivel de reconocimiento de caras o

no, de ahí la importancia de la intervención precoz que han presentado los sujetos de este estudio y que ya hemos comentado anteriormente, de ahí la explicación de que los sujetos de la presente investigación si mantengan áreas similares en las rutas de reconocimiento de caras ya vistas, debido a su estimulación de años anteriores.

En el desarrollo ordinario, encontramos que estudios de neuroimagen han permitido identificar un conjunto de áreas cerebrales que se activan selectivamente durante la percepción de caras. Entre ellas cabe destacar una parte del giro fusiforme lateral, al que se ha denominada área fusiforme facial (McCarthy y cols., 1999), el área facial occipital (Gauthier y cols., 2000) y el surco temporal superior posterior (Puce y cols., 1998). Además, los estudios de neuroimagen con personas sanas también parecen apoyar esta superioridad del hemisferio derecho en el reconocimiento de caras durante el procesamiento visual de las mismas (Gainotti, 2007). Aspecto que en nuestro estudio si parece detectarse y corroborarse para sujetos con desarrollo ordinario, y que en el caso de autismo se observa una predominancia de áreas derechas en el reconocimiento de caras a los 170 msg.; y a los 400 msg. sin embargo no se observa esa predominancia del hemisferio derecho, sino que observamos que se alterna la proyección de la energía en los dos.

Valdizán y cols., (2003) encuentran teorías y explicaciones que pueden ser el sustrato teórico de los procesos y áreas activadas que estamos evidenciando en este estudio; el reconocimiento de imágenes faciales requiere la interconexión de distintas redes neuronales que activan principalmente el hemisferio derecho. La parte medial del giro fusiforme derecho muestra una evidente activación ante estímulo facial, y se denomina

área fusiforme facial (AFF) (Kanwisher y cols., 1997; Elgar y col., 2001) y hacen una síntesis de un modelo de dos vías:

- a. Vía medial (circuito temporo-medial > parahipocampal > hipocampal > frontomedial), para el aprendizaje de caras nuevas y caras ya vistas. Durante el reconocimiento de caras se genera actividad en el hipocampo y otras zonas vecinas. Este sistema se necesita para el aprendizaje, la motivación para interpretar y recordar caras y reaccionar afectivamente a cada rostro reconocido. La integridad de la región centro orbito frontal, con un importante papel en la memorización, es necesaria para el aprendizaje con un estímulo relevante.
- b. Vía lateral (circuito fronto-temporo-lateral) para el procesamiento e identificación de caras: el giro temporal medio y el surco temporal superior se implican en el procesamiento visual. El primero se implica en el reconocimiento de objetos y propiedades y se activa en el reconocimiento de caras. Las regiones ventrolaterales del lóbulo prefrontal se asocian seguramente a este sistema. Estos dos sistemas se interconectan entre sí; el circuito medial se encargaría del reconocimiento de nuevas caras, y, por lo tanto, del procesamiento de la configuración, mientras que el lateral intervendría en la comparación de esa cara nueva con una ya conocida, para el procesamiento global. El encargado de establecer la conexión podría ser el surco temporal superior, al tener proyecciones hacia estructuras mediales que incluyen la amígdala y el córtex orbitofrontal. Por otro lado, hay una mayor activación del lóbulo prefrontal en el reconocimiento de nuevas caras, porque recordar caras ya aprendidas depende más del córtex visual. Según la dificultad, el córtex visual puede reclutar la ayuda del lóbulo frontal (Wiser y cols., 2000). De esa manera, la memorización de caras

nuevas es una tarea inicial del lóbulo frontal, mientras que para el reconocimiento de caras ya conocidas se emplea un circuito más amplio, donde se incluyen áreas visuales que pueden servir de almacén de la memoria (Schultz y cols. 2000).

Es posible que esta división en dos circuitos disociables funcione automáticamente como un todo, pero entran uno u otro inicialmente en acción según el tipo de estímulo facial, la situación emocional y la experiencia previa.

Por otro lado si nos centramos en estudios de reconocimiento facial emocional obtenemos resultados que indican que en autismo se podría explicar la dificultad del reconocimiento de emociones o procesamiento facial emocional, ya que se ha observado nivel estructural con neuroimagen que existen alteraciones en a nivel de amígdala Bauman y Kemper (1990) encontrándose cambios neuropatológicos consistentes en el sistema límbico: hipocampo, amígdala, cuerpo mamilar, giro cingulado anterior, núcleo del septem y en los circuitos cerebelosos. Estos resultados también los confirman otros de anatomopatológica donde se observa que las células del sistema límbico son pequeñas en tamaño y están aumentadas en número por unidad de volumen, cuando se compara con los controles (densidad celular en paquetes aumentada). Como si fuera una ausencia de la apoptosis o muerte neuronal programada; sabiendo que estas células y estas áreas son las encargadas del procesamiento y reconocimiento emocional, (Muñoz-Yunta, 2005).

En consonancia con el déficit de reconocimiento en emociones (en caras) en autismo, se postuló una reducción del desarrollo madurativo del sistema límbico (constituido por el giro cingulado, el giro parahipocampal, córtex orbitofrontal, hipocampo, amígdala,

cuerpos mamilares, núcleos septales, núcleo dorsomedial). Por lo tanto las anomalías más consistentes descritas por Bauman y Kemper (1997) se encontraron en estudios de neuroanatomopatología donde se observó un aumento del empaquetamiento de la densidad celular en el hipocampo, la amígdala, los cuerpos mamilares, el giro cingulado anterior y el núcleo del septum. Todas estas áreas se sabe están relacionadas unas con otras por circuitos de interconexión y desarrollan la mayor porción del sistema límbico del cerebro.

6.2.1.3 Entre grupos (GA vs GC)

Las diferencias significativas encontradas entre los dos grupos de niños a los 170 msg. refleja que aparecen diferencias significativas entre el grupo de niños con autismo y el grupo de control (GA vs GC), observando que hay un aumento de la energía cerebral en el cíngulo, uncus, ínsula y el giro occipitotemporal izquierdo, zonas temporales izquierdas y giros orbito frontal medial derecho y lateral izquierdo para el grupo de niños con autismo (GA) cuando ven caras conocidas (CC), zonas relacionadas con la identificación facial, y regulación emocional principalmente. Y se observa que en el grupo de control existe un aumento de la energía con proyección en el orbito frontal lateral derecho e hipocampo cuando ven caras conocidas (CC).

Encontramos en nuestros resultados que a los 170 msg. entre el grupo de niños con autismo y el grupo de niños control (GA vs GC), también manifiestan la existencia de diferencias significativas observándose que para el grupo de niños con autismo se da un aumento significativo de la proyección de la energía en áreas como el giro frontal inferior izquierdo, áreas temporales, parietales, occipitotemporales bilaterales, y

occipital izquierdo, hipocampo, tálamo, giro fusiforme, cuneus, precuneus, putamen izquierdo, cerebelo y globo pálido, y para el grupo de niños control (GC) se observa un aumento de la energía en el giro frontal superior derecho, área ejecutiva y promotora de pensamiento y elaboración de respuesta cuando ambos grupos ven caras que no conocen (CNC). También se sabe por estudios anatomopatológicos las alteraciones a nivel de cerebelo que presentan las personas con autismo (Bauman y col., 1990), el cual está muy implicado en funciones de adquisición procesamiento de la información, y comprometiendo a la atención, al equilibrio, a la capacidad y orientación visoespacial, a la iniciativa conductual, y a la regulación de la actividad automática y motora.

6.2.2 N400

6.2.2.1 Media

En la N400 en el grupo de niños con autismo (GA) la media en caras conocidas (CC) los análisis de fuentes nos indican una proyección máxima de la energía en el uncus derecho, zona del hipocampo muy relacionada con las funciones corticales superiores y asociada al sistema límbico que es el responsable de parte del procesamiento emocional. En la condición de caras no conocidas la energía se proyecta en el giro medial fronto-orbital izquierdo, relacionado con el control de las emociones y zonas frontales de pensamiento y planificación de respuesta en el cerebro. Y en el grupo de niños control (GC) obtenemos resultados de la media de máxima proyección de la energía cuando el estímulo son caras conocidas (CC), en el cíngulo izquierdo, y si el estímulo son caras no conocidas (CNC), la máxima actividad neuronal se sitúa en el cíngulo derecho, muy relacionado con la interconexión entre los dos hemisferios, el aprendizaje, memoria,

conducta y emociones. Estos resultados que obtenemos pueden ser concordantes con los de una investigación anterior en el año 2004 donde encontramos que los sujetos con desarrollo ordinario presentan una activación adicional en el giro cingulado posterior, amígdala y lóbulos mediales frontales incluyendo el núcleo cingulado anterior. Y los niños con autismo muestran una red similar de activación en áreas límbicas implicadas en la memoria, procesamiento de emociones y conducta. La presencia de la amígdala en esta red indica la implicación de la red en múltiples funciones socio-emocionales. Por ello podemos obtener la explicación de que, en los niños con autismo las caras, sobre todo las conocidas y con las que han tenido experiencias emocionales previas, pueden aumentar su atención y motivación indicando una cierta integridad del área fusiforme facial (AFF) y permitiendo su reconocimiento, aunque presentan disfunciones por defectos de procesamiento, (coherencia central) (Pierce y cols., 2004)

6.2.2.2 Entre condiciones (CC vs CNC)

Siguiendo con los resultados de la presente tesis que discutimos, se observa que las diferencias significativas a los 400 msg encontradas para el grupo de niños con autismo (GA) entre estímulos de CC y CNC, los resultados de N400 muestran una reducción significativa de la energía cerebral proyectada en las áreas fusiforme derecha, occipito-temporal bilateral, pre-frontal izquierda y un aumento de la energía proyectada en las áreas occipitales derechas ante estímulos de caras no conocidas (CNC) .

En el grupo de control (GC) entre estímulos de caras conocidas y caras no conocidas (CC y CNC), a los 400 msg. los análisis muestran un aumento de la energía cerebral proyectada en el área occipital izquierda ante estímulos CNC, áreas de configuración de

imágenes, procesamiento y elaboración de imágenes. Resultados que también se observan en otras investigaciones, en las que se ha visto que la activación de la energía en la N170 para las caras familiares se centra en la región occípito-temporal posterior, teniendo mayor amplitud en regiones centrales y frontales, análogamente al potencial N400 del procesamiento de palabras. Lo que hizo pensar que esta respuesta N400 en caras familiares podría ser resultado de redes destinadas a la identificación de personas (Bertin y col., 2000). El empleo de la solución inversa identifica un origen de la onda N400 tanto para lenguaje como en reconocimiento visual un generador común funcional localizado en córtex frontal lateral izquierdo, sugiriendo un papel selectivo de esta zona en seleccionar e integrar la información semántica en un contexto (Caldara y cols., 2004).

En estudios de potenciales evocados cognitivos PEC se demuestra que existen diferencias significativas en la amplitud, la latencia, y la distribución topográfica de las diferentes ondas (N1, N2, P2, P300 y N400) entre niños con autismo y niños sin el trastorno, lo que demuestra que determinadas etapas del procesamiento cognitivo de la información están alteradas en niños con autismo (Muñoz-Yunta, 2005); y que es lo que han manifestado las teorías explicativas que hablan de las alteraciones neuropsicológicas en autismo.

Siguiendo con el análisis de resultados, encontramos resultados similares en desarrollo en autismo en la presente tesis que estudiamos, con resultados que describen para sujetos con desarrollo ordinario; en una revisión estudios que nos muestran que el córtex prefrontal medial y la conjunción temporo-parietal también parecen mostrar una

activación especial durante el reconocimiento e identificación de caras en sujetos con desarrollo ordinario, ya que se ha encontrado mayor activación en estas regiones para caras de familiares o amigos que para caras de personas famosas y, a su vez, mayor para éstas que para caras no conocidas; El polo temporal derecho, el área de Broca (Martin y col., 2001), el cíngulo posterior, el precuneus (Gobbini y cols., 2007) y el giro parahipocámpico derecho (Sergent y cols., 1982), parecen estar especialmente implicados en la recuperación de información tanto semántica como episódica, aspecto que está relacionado con la actividad observada en N400.

6.2.2.3 Entre grupos (GA vs GC)

Encontramos también en los resultados entre grupos del estudio que, cuando el grupo de niños con autismo ve caras conocidas (CC), existen diferencias significativas en N400 entre el grupo de niños con autismo y el grupo de niños control (GA vs GC), obteniendo que en el grupo de niños con autismo se observa un aumento significativo de la energía cerebral en áreas frontales, temporal derecho, parietal, occipital derecho, y en el grupo de control se observa una reducción de la energía en el giro postcentral izquierdo, área motora principal.

Por último se encuentra a los 400 msg. cuando los niños ven caras no conocidas (CNC) que las diferencias encontradas entre el grupo de niños con autismo y el grupo de niños control (GA vs GC) muestran una proyección significativa de la energía neuronal para los niños con autismo (GA) en áreas frontales media y superior, temporal, formación del hipocampo y cerebelo derechos, lóbulo occipital en giro lingual bilateral, precuneus derecho, y giro occipital superior izquierdo, áreas occipitotemporales derechas,

reduciéndose la energía en occipitotemporales laterales izquierdas. Para el grupo de niños control (GC) a los 400 msg. se observa un aumento de la proyección de la energía en zonas occipitales, giro postcentral izquierdo y giro parahipocampal izquierdo cuando ven caras no conocidas (CNC). De lo que se puede extraer la conclusión de que existen múltiples áreas activadas y mayor número de estas para realizar los procesos cognitivos que se dan a los 400 msg. en el cerebro y que implican en el caso del autismo la utilización de una gran parte del cerebro, en comparación con los sujetos control que realizan una mayor economía de la energía cerebral. Estos datos obtenidos en la investigación relativos a la activación cerebral entre grupos en las diferentes condiciones, cara conocida y cara no conocida, podrían concordar en áreas activadas aparecidas en un estudio de Wong (2010) reciente con análisis de fuentes donde se registraron potenciales de 128 canales de niños varones con autismo de alto funcionamiento. Se les mostraron caras con expresiones de felicidad, enfado, miedo, tristeza y neutral. El análisis de fuentes reveló que las respuestas cerebrales relativas a la detección (corteza visual) y el procesamiento de caras (circunvolución fusiforme), así como el estado mental de decodificación (lóbulo prefrontal medial) fueron significativamente más débiles y más lentas en comparación con los controles.

7. CONCLUSIONES

1. En relación con nuestra primera hipótesis, en la que se planteaba la existencia de diferencias significativas entre los grupos (niños con autismo y grupo control), en la latencia de la onda N170 para la condición de caras conocidas (CC), se confirma nuestra hipótesis: hemos encontrado que si aparecen diferencias significativas, y una menor latencia, es decir una respuesta adelantada en la onda N170 cuando los niños con autismo ven caras conocidas (CC) en comparación con el grupo de control.

2. En relación con nuestra segunda hipótesis, en la que se planteaba la existencia de diferencias significativas en el grupo de niños con autismo de la latencia de la onda N170 en la condición de caras no conocidas (CNC), se confirma nuestra hipótesis: hemos encontrado que la respuesta se adelanta significativamente en comparación con el grupo de niños control cuando los niños con autismo a los 170 msg ven una cara no conocida (CNC).

3. En relación con nuestra tercera hipótesis, en la que se planteaba la existencia de diferencias significativas entre grupos en la latencia de la onda N400 en la condición de caras conocidas (CC), se confirma parcialmente nuestra hipótesis: hemos encontrado que si existen diferencias, pero estas no son significativas, mostrando una menor latencia, es decir una respuesta adelantada a favor de los niños con autismo en la onda N400, y no siendo significativa la diferencia entre los grupos al ver caras conocidas (CC) a los 400 msg.

4. En relación con nuestra cuarta hipótesis, en la que se planteaba la existencia de

diferencias significativas en el grupo de niños con autismo en la latencia de la onda N170 cuando ven caras conocidas y caras no conocidas (CC vs CNC), confirmándose nuestra hipótesis al existir significativamente una menor latencia a favor de las caras conocidas (CC) en el grupo de niños con autismo.

5. En relación con nuestra quinta hipótesis, en la que se planteaban diferencias significativas en el grupo de niños con autismo (GA) en la localización de fuentes cuando se observan caras conocidas (CC) y no conocidas (CNC) en la onda N170, hemos encontrado que existe un aumento de la actividad cerebral en áreas frontales bilaterales, temporal derecho, occipital derecho, y del sistema límbico al ver caras que conocen (CC) a favor del grupo de niños con autismo. Estas zonas de activación que están implicadas en la toma de decisiones y la consciencia y forman parte de la ruta del procesamiento y de la identificación de caras en el cerebro. Por otro lado hemos encontrado que existe una reducción de la energía cerebral en el grupo de niños con autismo en el área supramarginal derecho cuando observan caras no conocidas (CNC).

6. En relación con nuestra sexta hipótesis, en la que se planteaban diferencias significativas en el grupo de niños con autismo en la localización de fuentes cerebrales cuando se observan caras conocidas (CC) y no conocidas (CNC) en la onda N400, hemos encontrado que existen diferencias significativas con un aumento significativo de la energía en áreas frontales bilaterales y occipitotemporal bilateral, así como el giro fusiforme derecho cuando los niños ven caras conocidas (CC). Así mismo, hemos encontrado en el grupo de niños con autismo que existen diferencias significativas, observándose una reducción significativa de la energía cerebral proyectada en áreas

fusiforme derecha, occipitotemporal bilateral, prefrontal izquierdo y un aumento de la energía occipital derecha ante estímulos de caras no conocidas (CNC).

7. Como conclusión final se observa en los resultados que existe mayor activación cerebral general para realizar cualquier proceso de reconocimiento facial en niños con autismo que en el grupo de niños control, lo que podría estar indicando un cerebro hiperactivado, que como consecuencia consume o necesita más energía que el cerebro del desarrollo ordinario para realizar estos procesos cognitivos.

8. ANEXO

Anexo 1

CARTA DE AUTORIZACIÓN

Yo.....con DNI.....

Padre o Tutor del alumno.....

Doy mi autorización para la realización de los ensayos previos y de los registros de EEG de la investigación “Organización cerebral de niños con autismo cuando ven caras conocidas y caras no conocidas”, llevada a cabo por Ana Asensio a través de la Facultad de Medicina de la UCM.

Fecha y Firma

Los datos facilitados por usted, se incorporarán y serán tratados con la única finalidad de investigación. Los datos son confidenciales y de uso exclusivo para la presente investigación realizada por Ana Asensio en el Centro Juan Martos y en el departamento de psiquiatría de la UCM. Si lo desea, puede acceder, rectificar, cancelar y oponerse al tratamiento de dichos datos mediante escrito dirigido al autor de la investigación.
--

Anexo 2

El centro Juan Martos de Educación Especial específico en autismo concertado por la Comunidad de Madrid y perteneciente a la Sociedad Cooperativa madrileña ADDISA con CIF: F84572718 y con sede en la calle Arcos de la Frontera 18 de Madrid, apoya y autoriza el desarrollo y la realización de la investigación “Organización Cerebral en niños con Autismo cuando ven caras conocidas y caras no conocidas” realizada por Ana Asensio a través de la Facultad de Medicina de la UCM.

Fecha y Firma

Los datos facilitados por usted, se incorporarán y serán tratados en un fichero automatizado de ADDISA S.C.M, con la finalidad de atender la presente relación. Los datos son confidenciales y de uso exclusivo de ADDISA S.C.M, Responsable del Fichero y con domicilio en C/ Arcos de la Frontera 18. Madrid. Si lo desea, puede acceder, rectificar, cancelar y oponerse al tratamiento de dichos datos mediante escrito dirigido a la dirección anteriormente citada.

9. BIBLIOGRAFIA

- Ahlsén, G., Rosengren, L., Belfrage, M., Palm, A., Haglid, K., Hamberger, A. y Gillberg, Ch. (1993). Glial fibrillary acidic protein in the cerebrospinal fluid of children with autism and other neuropsychiatric disorders. *Biological Psychiatry*, 33, 734-743.
- Akechi H, Senju A, Kikuchi Y, Tojo Y, Osanai H, Hasegawa T. (2010), The effect of gaze direction on the processing of facial expressions in children with autism spectrum disorder: an ERP study. *Neuropsychologia*, Aug; 48 (10):2841-51
- American Psychiatric Association (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV-TR). Washington DC: Masson.
- Arin, D.M., Bauman, M.L. y Kemper, T.L. (1991). The distribution of Purkinje cell loss in the cerebellum in autism. *Neurology*, 41 ,307.
- Asperger, H. (1944) Die 'autistischen Psychopathen' im Kindesalter. *Archiv fuer Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 117, 76-136.
- Bachevalier, J. (1994). Medial temporal lobe structures and autism: a review of clinical and experimental findings. *Neuropsychologia*, 32, 627-648.
- Bachevalier, J. (1996). Medial temporal lobe and autism: a putative animal model in primates. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 26, 217-220.
- Bailey, A., Philips, W. y Rutter, M. (1996). Autism: towards an integration of clinical, genetic, neuropsychological, and neurobiological perspectives. *Journal of Child*

Psychology and Psychiatry, 37, 89-126.

- Baron-Cohen S, Tager-Flusberg H, Cohen DJ. (2000). Understanding others minds. Perspectives from developmental cognitive neuroscience. Oxford: Oxford University Press.

- Baron-Cohen, S., Leslie, A. M. & Frith, U. (1985) Does the autistic child have a 'theory of mind'? Cognition, 21, 37-46.

- Baron-Cohen, S., Spitz, A. & Cross, P. (1993) Can children with autism recognise surprise? Cognition and Emotion, 7, 507-516.

- Barth, C., Fein, D. y Waterhouse, L. (1995). Delayed-match-to-sample performance in autistic children. Developmental Neuropsychology, 11, 53-69.

- Barthelemy, C., Bruneau, N., Cottet-Eymard, J.M., Domenech, J., Garreau, B., Lelord, G., Muh, J.P. y Peyrin, L. (1988). Urinary free and conjugated catecholamines and metabolites in autistic children. Journal of Autism and Developmental Disorders, 18, 583-591.

- Bartlett, J.C. & Searcy, J. (1993) Inversion and configuration of faces. Cognitive Psychology, 25, 281-316.

- Batty M, Meaux E, Wittemeyer K, Rogé B, Taylor MJ (2010), Early processing of emotional faces in children with autism: An event-related potential study. J. Exp. Child Psychol. Aug; 109 (4): 430-44.

- Bauman, M.L. y Kemper, T.L. (1985). Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology*, 35, 866-874.
- Bauman, M.L. y Kemper, T.L. (1990). Limbic and cerebellar abnormalities are also present in non autistic child of normal intelligence. *Neurology*, 40 ,359.
- Bauman, M.L. (1991). Microscopic neuroanatomic abnormalities in autism. *Pediatrics*, 87, 791-796.
- Bauman ML., Kemper TL., Is autism a propressive process? *Neurol* 1997; 48 (suppl 1): 285.
- Bentin S, Allison T, Puce A, Perez E, McCarthy G.(1996): Electrophysiological studies of face perception in humans. *J Cogn Neurosci* , 8(6):551-565.
- Bentin S, Deouell LY (2000): Structural encoding and identification in face processing: ERP evidence for separate mechanisms. *Cogn Neuropsychol*, 17:35-54.
- Bleuler E. (1911): Demencia precoz. El grupo de las esquizofrenias. Leipzi y Wien: Franz Denticke.
- Boddaert N, Chabane N, Belin P, Bourgeois M, Royer V, Barthelemy C, y col (2004). Perception of complex sounds in autism: abnormal auditory cortical processing in children. *Am J Psychiatry* , 161: 2117-120.
- Bolton, P., Pickles, A., Harrington, R., MacDonald, H. y Rutter, M. (1992). Season of birth issues, approaches and findings in autism. *Journal of Child Psychology and*

Psychiatry, 33, 509-531.

- Bolton, P., MacDonald, H., Pickles, A., Rios, P., Goode, S., Crowson, M., Bailey, A. y Rutter, M. (1994). A case-control family history study of autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35, 877-900.

- Bolton, P.F. y Griffiths, P.D. (1997). Association of tuberous sclerosis of temporal lobes with autism and atypical autism. *Lancet*, 349, 392-395.

- Bolton, P.F., Murphy, M., MacDonald, H., Whitlock, B., Pickles, A. y Rutter, M. (1997). Obstetric complication in autism: consequences or causes of the condition? *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 272-281.

- Bruce V, Young A (1986): Understanding face recognition. *Br J Psychol*, 77 (Pt 3):305-327.

- Bujan Mera, A., (2012). Tesis : Potenciales cerebrales relacionados con el procesamiento del estímulo y con la programación motora ante tareas de reconocimiento y denominación de caras en jóvenes y mayores. Universidad de Santiago de Compostela, departamentote psicología clínica y psicobiología.

- Caharel S, Poiroux S, Bernard C, Thibaut F, Lalonde R, Rebai M (2002): ERPs associated with familiarity and degree of familiarity during face recognition. *Int J Neurosci*, 112(12):1499-1512

- Caldara R, Jermann F, Arango GL, Van der Linden M (2004). Is the N400 .A face and

language processing study. *Neuroreport*; 15: 2589-93.

- Campell R, Landis T, Regard M. (1986): Face recognition and lipreading. A neurological dissociation. *Brain*; 109: 509-21.

- Carper RA, Courchesne E (2005). Localized enlargement of the frontal cortex in early autism. *Biol Psychiatry*; 57: 126-33.

- Casey, B.J., Gordon, C.T., Mannheim, G.B. y Rumsey, J.M. (1993). Dysfunctional attention in autistic savants. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 15, 993-946.

- Catarino A, Churches O, Baron-Cohen S, Andrade A, Ring H. (2011), Atypical EEG complexity in autism spectrum conditions: a multiscale entropy analysis.

- Chamberlain, R.S. y Herman, B.H. (1990). A novel biochemical model linking dysfunction in brain melatonin, proopiomelan cortin peptides, and serotonin in autism. *Biological Psychiatry*, 28, 773-793.

- Chess, S. (1977). Follow-up report on autism in congenital rubella. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 45, 65-91.

- Churches O, Baron-Cohen S, Ring H. (2011), The psychophysiology of narrower face processing in autism spectrum conditions.

- CIE 10. OMS (1992): Trastornos mentales y del comportamiento. Madrid: Meditor.

- Ciesielski, K.T., Knight, J.E., Prince, R.J., Harris, R.J. y Handmaker, S.D. (1995).

Event-related potentials in cross modal divided attention in autism. *Neuropsychologia*, 33, 225-246.

-Clark C, Prior M, Kinsella G (2002). The relationship between executive function abilities adaptive behavior, and academia achievement in children with externalizing behavior problems. *J Child Psychol Psychiatry*; 43: 785-96.

- Collins, D.L., Neelin,P., Peters,T.M., and Evans, A.C., (1994). Automatic 3D intersubjectregistration of MRI volumetric data in standardized Talairach space. *J. Comput. Assist..* 18, 192-205.

- Cook, E.H., Perry, B.D., Dawon, G.D., Wainwright, M.S. y Leventhal, B.L. (1993). Receptor inhibition by immunoglobulins: specific inhibition by autistic children, their relatives, and control subjects. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 23, 67-78.

- Courchesne, E., Kilman, B., Galambos, R. y Lincoln, A. (1984). Autism: processing of novel auditory information assessed by event-related brain potentials. *EEG and Clinical Neurophysiology*, 59, 238-248.

- Courchesne, E., Courchesne, R.Y., Hicks, G. y Lincoln, A.J. (1985). Functioning of the brainstem auditory pathway in non-retarded autistic individuals. *EEG and Clinical Neurophysiology*, 61, 491-501.

- Courchesne, E., Press, G.A. y Yeung-Courchesne, R. (1993). Parietal lobe abnormalities detected with MR in patients with infantile autism. *American Journal of*

Roentgenology, 160, 387-393.

- Cryan, E., Byrne, M., O'Donovan, A. y O'Callaghan, E. (1996). A case-control study of obstetric complications and later autistic disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 26, 453-460.

- Dawson, G., Warrenburg, S. y Fuller, P. (1983). Hemisphere functioning and motor imitation in autistic persons. *Brain and Cognition*, 2, 346, 354.

- Dawson, G. (1996). Neuropsychology of autism: a report on the state of the science. *Journal - of Autism and Developmental Disorders*, 26, 179-184.

- Dawson G, Webb SJ, McPartland J. (2010), Understanding the nature of face processing impairment in autism: insights from behavioral and electrophysiological studies. *Developmental Neuropsychology*, 27, 403-424

- Deykin, E.Y. y MacMahon, B. (1979). Viral exposure and autism. *American Journal of Epidemiology*, 109, 628-638.

- Diamond A (2002): Normal development of prefrontal cortex from birth to young adulthood: cognitive function, anatomy, and biochemistry. In Stuss DT, Knight RT, eds. *Principles of frontal lobe function*. London: Oxford University Press; p. 466-503.

- Egaas, B., Courchesne, E. y Saitoh, O. (1995). Reduced size of corpus callosum in autism. *Archives of Neurology*, 52, 794-801.

- Elgar K, Campbell R. (2001): The cognitive neuroscience of face recognition:

implications for developmental disorders. *J Child Psychol Psychiat*; 42: 705-17.

- Evans A. C., Collins, D. L Mills, S. R., Brown, ED., Kelly, R: L., Peters, T. M. (1993). 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. *Proc. IEEE_Nuclear Science Symposium and medical Imaging Conference*, vol. 95. M:T:P Press, London, pp. 1813-1817.

- Filipek, P.A. (1995). Quantitative magnetic resonance imaging in autism: the cerebellar vermis. *Current Opinion in Neurology*, 8, 134-138.

- Filipek, P.A. (1996). Neuroimaging in autism: the state of the science. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 26, 211-215.

- Fombonne, E., Bolton, P., Prior, J., Jordan, H. y Rutter, M. (1997). A family study of autism: cognitive patterns and levels in parents and siblings. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 38, 667-683.

- Frith U., (2000). *Autismo: hacia una explicación del enigma*. Editorial: Alianza Editorial.

- Frith, U. (1989) *Autism: Explaining the Enigma*. Oxford: Basil Blackwell.

- Frith, U. y Snowling, M. (1983) Reading for meaning and reading for sound in autistic and dyslexic children. *Journal of Developmental Psychology*, 1, 329-342.

-Gainotti, G. (2007). Face familiarity feelings, the right temporal lobe and the possible

underlying neural mechanisms. *Brain Research Reviews*, 56 (1), 214-235.
doi:10.1016/j.brainresrev.2007.07.009

- Galuska L., Szakall S Jr., Emri M., Olah R., Varga J., Garai I., Kollar J., Pataki I., Tron L., (2002) PET and SPECT scans in autistic children. *Orv. Hetil* 2002; 143 (21 suppl 3): 1302-4

- Gauthier I., Tarr MJ, Moylan J., Anderson A., Skudlarski P., Gore J. C., (2000): Does visual subordinate- level categorization engage the functionally defined fusiform area?. *Cognitive neuropsychology* ; 17 (1/2/3): 143-163

- Gillberg, C. (1990). Autism and pervasive developmental disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 31, 99-119.

- Gillberg, I.C., Bjure, J., Uvebrandt, P., Vestergren, E. y Gillberg, C. (1993). SPECT (Single photon emission computed tomography) in 31 children and adolescents with autism and autistic-like conditions. *European Journal of Child and Adolescent Psychiatry*, 2, 50-59.

- Gilotty L, Kenworthy L, Sirian L, Black D, Wagner AE (2002). Adaptive skills and executive function in autism spectrum disorders. *Child Neuropsychol* ; 8: 241-8.

-Gobbini, I. & Haxby, J. V. (2007). Neural systems for recognition of familiar faces. *Neuropsychologia*, 45, 32–41.

- Gunji A, Inagaki M, Inoue Y, Takeshima Y, Kaga M. (2011), Event-related potentials

of self-face recognition in children with pervasive developmental disorders. *Brain Dev.* Feb; 31 82): 139-47

- Hallmayer, J., Hebert, J.M., Spiker, D., Lotspeich, L., McMahon, W.M., Petersen, B., Nicholas, P., Pingree, C., Lin, A.A., Cavalli-Sforza, L.L., Risch, N. y Ciaranello, R.D. (1996). Autism and the X chromosome. Multipoint sib-pair analysis. *Archives of General Psychiatry*, 53, 985-989.

- Hallmayer, J., Spiker, D., Lotspeich, L., McMahon, W.M., Petersen, P.B., Nicholas, P., Pingree, C. y Ciaranello, R.D. (1996). Male-to-male transmission in extended pedigrees with multiple cases of autism. *American Journal of Medical Genetics*, 67, 13-18.

- Happé, F. y Frith, U. (1996). The neuropsychology of autism. *Brain*, 119, 1377-1400.

theories of autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35, 215-229.

- Happe, F. (1997) Central coherence and theory of mind in autism: reading homographs in context. *British Journal of Developmental Psychology*, 15, 1-12

- Hermelin, B. & O'Connor, N. (1967) Remembering of words by psychotic and subnormal children. *British Journal of Psychology*, 58, 213-218.

- Hisaoka S., Harada M., Nishitani H., Mori K (2001). Regional magnetic resonant spectroscopy of the brain in autistic individuals. *Neuroradiology*; 43 (6):496-8

- Hobson, R.P., Ouston, J. & Lee, T. (1988) What's in a face? The case of autism.

British Journal of Psychology, 79, 441-453.

- Hoshino, Y., Yokoyama, F., Hashimoto, S., Murata, S., Kaneko, M. y Kumashirao, H. (1989). The diurnal rhythm and the response to dexamethasone suppression test of saliva cortisol level in autistic children. *Neuroscience*, 15, 25-34.

- Hunt, A. y Dennis, J. (1987). Psychiatric disorders among children with tuberous sclerosis. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 29, 190-198.

- Hunt, A. y Shepherd, C. (1993). A prevalence study of autism in tuberous sclerosis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 23, 329-339.

- Idiazábal -Aletxa M.A y Boque-Hermida E. (2007), Procesamiento de caras, *Rev Neurol* 2007; 44 (supl2):s49-s51

- Itier RJ, Taylor MJ (2004). N170 or N1? Spatiotemporal differences between object and face processing using ERPs. *Cereb Cortex*; 14: 132-42.

- Jasper, H.H. (1958): Report of the comité on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroenceph clin. Neurophysiol.* 10:370-1.

- Jorde, L.B., Mason-Brothers, A., Waldmann, R., Ritvo, E.R., Freeman, B.J, Pingree, C., McMahon, W.M., Petersen, B., Jenson, W.R. y Mo, A. (1990). The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: genealogical analysis of familial aggregation. *American Journal of Medical Genetics*, 36, 85-88.

- Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 2, 217-

250.

- Kemper, T.L. y Bauman, M.L. (1993). The contribution of neuropathologic studies to the understanding of autism. *Behavioral Neurology*, 11, 175-187.
- Langdell, T. (1978) Recognition of faces: an approach to the study of autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 19, 255-268.
- Le Couteur, A., Bailey, A., Goode, S., Pickles, A., Robertson, S., Gottesman, I. y Rutter, M. (1996). A broader phenotype of autism: the clinical spectrum in twins. *Journal of Child Psychology & Psychiatry*, 37, 785-801.
- Leboyer, M., Osherson, D.N., Nosten, M. y Roubertoux, P. (1988). Is autism associated with anomalous dominance? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 18, 539-551.
- Lekman, A., Skejldal, O., Sponheim, E. y Svenneerholm, L. (1995). Gangliosides in children with autism. *Acta Padiatrica*, 84, 787-790.
- Leslie, A.M. (1987) Pretence and representation: The origins of "Theory of Mind". *Psychological Review*, 94, 412-426.
- Leslie, A.M. y Frith, U. (1988) Autistic children's understanding of seeing, knowing and believing. *British Journal of Developmental Psychology*, 6, 315-324.
- Levine RJ (1999). The need to revise the Declaration of Helsinki [Sounding Board]. *New England Journal of Medicine*; 341: 527-34.

- López-Ibor JJ., López-Ibor MJ., Méndez MA., Morón MD., Ortiz-Terán L., Fernández A., Díaz-Marsá M., Ortiz T. (2008). The perception of emotion-free faces in schizophrenia: A magneto-encephalography study. *Schizophrenia Research*. Jan; 98 (1-3): 278-86.
- Maes, B., Fryns, J.P., van Walleghe, M. y van den Berghe, H. (1993). Fragile-X syndrome and autism: a prevalent association or a misinterpreted connection? *Genetics Counseling*, 245-263.
- MacKay, D.J.C., 1992. Bayesian interpolation. *Neural Comput.* 4 (3), 415– 447.
- Martin, A., y Chao, L. L. (2001). Semantic memory and the brain: Structure and processes. *Current Opinion in Neurobiology*, 11(2), 194-201.
- Martos J. (2005) Intervención educativa en autismo desde una perspectiva psicológica. *Revista de neurología*; 40 (Supl 1): S177-80.
- Martos J., y Paula I (2011). Una aproximación a las funciones ejecutivas en los trastornos del espectro autista. *Rev Neurol* ; 52 (Supl 1): S147-S153
- Mazziotta JC, Toga AW, Evans A, Fox P, Lancaster J (1995) A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Neuroimage* 2: 89–101.
- McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, Suckling J, Lam GY, Tai KS, y col (2005). Mapping the brain in autism. A voxel-based MRI study of volumetric differences and

intercorrelations in autism. *Brain*; 128: 268-76.

- McCarthy G., Puce A. Belger A., Allison T., (1999): Electrophysiological studies of human face perception. II: response properties of face specific potential generated in occipitotemporal cortex. *Cereb cortex* 9: 431-444

- McClelland, R.J., Eyre, D.G., Watson, D., Calvert, G.J. y Sherrard, E. (1992). Central conduction time in childhood autism. *British Journal of Psychiatry*, 160, 659-663.

- McCleery JP, Akshoomoff N, Dobkins KR, Carver LJ. (2011), Atypical face versus object processing and hemispheric asymmetries in 10-month-old infants at risk for autism. *Biol. Psychiatry* Nov. 15; 66 810) :950-7

- McDougle, C.J., Taylor, S.T., Cohen, D.H., Aghahanian, G.K., Heninger, G.R. y Price, L.H. (1996). Effects of tryptophan depletion in drug-free adults with autistic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 53, 993-1000.

- McPartland JC, Wu J, Bailey CA, Mayes LC, Schultz RT, Klin A. (2011), Atypical neural specialization for social percepts in autism spectrum disorder. *Soc. Neurosci*; 6 (5-6) : 436-51

- McPartland J, Dawson G, Webb SJ, Panagiotides H, Carver LJ (2004): Event-related brain potentials reveal anomalies in temporal processing of faces in autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. Oct; 45 (7): 1235-45.

- Minshew, N.J. y Goldstein, G. (1993). Is autism an amnesic disorder? Evidence from

the California Verbal Learning Test. *Neuropsychology*, 7, 209-216.

- Minshew, N.J. (1996). Brain mechanisms in autism: functional and structural abnormalities. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 26, 205-209.

- Muñoz-Yunta JA. (2005): Guía médica y neuropsicológica del autismo. Barcelona: Fundació Autisme Mas Casadevall; pag 188-194.

- Muñoz-Yunta J.A., Valls Santasusana A., Torrent Font C., Palau Baduell M., Martín Muñoz A. Nuevos hallazgos funcionales en los trastornos del desarrollo. *Rev Neurol Clin* 2001 2 (1): 193-202

- Muñoz-Yunta J.A., Palau Banduell M., Saldadó B., Amo Usanos C., Fernández Lucas A., Maestú Unturbe F., Ortíz Alonso T. (2004): Estudio mediante magnetoencefalografía de los trastornos generalizados del desarrollo. Nueva propuesta de clasificación. *Rev Neurol*; 38 Números: s1, página: 0028

- Muñoz Yunta J.A., Salavado B., Ortíz Alonso T., Amo C., Fernández Lucas A., Maestú F., Palau Banduell M. (2003): Clínica de la epilepsia en los trastornos del espectro autista. *Rev Neurol*; 36 (supl 1) : S61-67

- Neuronica S. A. (2008). Manual de Usuario de Neuronica EEG 6.0. La Habana. Cuba.

- Neuronica S. A. (2008). Manual de Usuario de Neuronica Localizador de Fuentes 1.0. La Habana. Cuba.

- Neuronica S. A. (2008). Manual de Usuario de Neuronica Visualizador Tomográfico

2.0.La Habana. Cuba

- Neuronica S. A. (2008) Manual de usuario de Neuronica Estimulador Cognitivo 2.1. La Habana. Cuba.
- Ornitz, E.M., Mo, A. y Olson, S.T. (1980). Influence of click sound pressure direction on brainstem responses in children. *Audiology*, 19, 245-254.
- Ozonoff, S. y Miller, J.N. (1996). An exploration of right-hemisphere contributions to the pragmatic impairments of autism. *Brain and Language*, 52, 411-434.
- Ozonoff S. (2000): Componentes de la función ejecutiva en el autismo y otros trastornos. In Russell J, ed. *El autismo como trastorno de la función ejecutiva*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; p. 177-201.
- Ozonoff S, South M, Provençal S. (2005): Executive functions. In Volkmar FR, Paul R, Klin A, Cohen D, eds. *Handbook of autism and developmental disorders*. New York: Wiley; p. 606-27.
- Ozonoff S, Jensen J. (1999): Brief report: specific executive function profiles in three neurodevelopmental disorders. *J Autism Dev Disord*; 29: 171-7.
- Papazian O, Alfonso I, Luzondo RJ. (2006): Trastornos de las funciones ejecutivas. *Rev Neurol*; 42 (Supl 3): S45-50.
- Perich Alsina J., Aduna de Paz M., Valls Santasusana A., Muñoz Yunta J.A.(2002) , “Espectroscopía talámica por resonancia magnética en el autismo. *Rev. Neurol.*, 34, 68.

- Pierce K, Haist F, Sedaghat F, Courchesne E. (2004): The brain response to personally familiar faces in autism: findings of fusiform activity and beyond. *Brain Advance*. Brain Dec; 127 (pt 12): 2703-16.
- Piven, J., Tsai, G.C., Nehme, E., Coyle, J.T., Chase, G.A. y Folstein, S.E. (1991). Platelet serotonin, a possible marker of familial autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 21, 51-59.
- Piven, J., Arndt, S., Bailey, J., Haverkamp, S., Andreasen, N.C. y Palmer, P. (1995). A MRI study of brain size in autism. *American Journal of Psychiatry*, 152, 1145-1149.
- Piven, J., Arndt, S., Bailey, J. y Andreasen, N. (1996). Regional brain enlargement in autism: a magnetic resonance imaging study. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 530-536.
- Premack, D. & Woodruff, G. (1978) Does the chimpanzee have a theory of mind? *The Behavioural and Brain Sciences*, 4, 515-526.
- Puce A., Allison T., Bentin S., Gore JC., McCarthy G., (1998): Temporal cortex activation in humans viewing eye and mouth movements. *J. Neurosci* 18: 2188-2199
- Raymond, G.V., Bauman, M.L. y Kemper, T.L. (1996). Hippocampus in autism: a Golgi analysis. *Acta Neuropathologica*, 91, 117-119.
- Reich, M., Lenoir, P., Malvy, J., Perrot, A. y Sauvage, D. (1997). Bourneville's tuberous sclerosis and autism. *Archives of Pediatrics*, 4, 170-175.

- Rhodes, G., Brake, S. & Atkinson, A.P. (1993) What's lost in inverted faces? *Cognition*, 47, 25-57.
- Ritvo, E.R., Freeman, B.J., Scheibel, A.B., Duong, T., Robinson, H., Guthrie, D. y Ritvo, A. (1986). Lower Purkinje cell counts in the cerebella of four autistic subjects: initial findings of the UCLA-NSAC autopsy research report. *American Journal of Psychiatry*, 143, 862-866.
- Rivière, A. (1998). Tratamiento y definición del espectro autista I: relaciones sociales y comunicación. En A. Rivière y J. Martos (Eds.), *El tratamiento del autismo* (pp. 61-106). Madrid: IMSERSO-APNA.
- Rivière, A. (1998). Tratamiento y definición del espectro autista II: anticipación, flexibilidad y capacidades simbólicas. En A. Rivière y J. Martos (Eds.), *El tratamiento del autismo* (pp. 107-160). Madrid: IMSERSO-APNA
- Rivière, A. (1997) Tratamiento y definición del espectro, autista I: relaciones sociales y comunicación. En: RIVIÉRE, A. y MARTOS, J. (Comp.) *El tratamiento del autismo. Perspectivas actuales*. Madrid: IMSERSO.
- Rodier, P.M., Ingram, J.L., Tisdale, B., Nelson, S. y Romano, J. (1996). Embryological origin for autism: developmental anomalies of the cranial nerve motor nuclei. *Journal of Comparative Neurology*, 370, 247-261.
- Ronald A, Happe F, Plomin R. (2006): Genetic research into autism. *Science*; 311: 952.

- Rosenblum, S.M., Arick, J.R., Krug, D.A., Stubbs, E.G., Young, N.B. y Pelson, R.O. (1980). Auditory brainstem evoked responses in autistic children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 10, 215-225.
- Rumsey, J., Grimes, A., Pikus, A.M., Duara, R. y Ismond, D.R. (1984). Auditory brain-stem responses in pervasive developmental disorders. *Biological Psychiatry*, 19, 1403-1418.
- Rumsey, J.M., Duara, R., Grady, C., Rapoport, J.L., Margolin, R.A., Rapoport, S.I. y Cutler, N.R. (1985). Brain metabolism in autism. *Archives of General Psychiatry*, 42, 448-455.
- Rumsey, J., Creasy, H. y Stepanek, J. (1988). Hemispheric asymmetries, fourth ventricular size, and cerebellar morphology in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 18, 127-137.
- Rutter, M.: Diagnosis and definition. En M. Rutter y E. Schopler (1978): *Autism: A Reappraisal of Concepts and Treatment*. New York, Plenum Press. (Traducción española, Autismo, Madrid, Alhambra Universidad. 1984).
- Saavedra, C., Iglesias, J., & Olivares, E.I. (2010). Event-related potentials elicited by the explicit and implicit processing of familiarity in faces. *Clinical EEG and Neurosciences*, 41, 24-31
- Saitoh, O., Courchesne, E., Egaas, B., Lincoln, A.J. y Schreibman, L. (1995). Cross-sectional area of the posterior hippocampus in autistic patients with cerebellar and

corpus callosum abnormalities. *Neurology*, 45, 317-324.

- Schaeffer, G.B., Thompson, J.N., Bodensteiner, J.B., McConnell, J.M., Kimberling, W.J., Gay, C.T., Dutton, W.D., Hutchings, D.C. y Gray, S.B. (1996). Hypoplasia of the cerebellar vermis in neurogenetic syndromes. *Annals of Neurology*, 39, 382-385.

- Schain, R. y Freedman, D. (1961). Studies on 5-hydroxyndole metabolism in autistic and other mentally retarded children. *Journal of Pediatrics*, 58, 315-320.

- Schultz RT, Gauthier I, Klin A, Fulbright RK, Anderson AW, Volkmar F, y col. (2000): Abnormal ventral temporal cortical activity during facial discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. *Arch Gen Psychiatry*; 57: 33140

-Sergent, J. (1982). About face: Left-hemisphere involvement in processing physiognomies. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 8(1), 1-14

- Skoff, B.F., Mirsky, A.F. y Turner, D. (1980). Prolonged brainstem transmission time in autism. *Psychiatric Research*, 2, 157-166.

- Small, J.G. (1975). EEG and neurophysiological studies of early infantile autism. *Biological Psychiatry*, 10, 385-389.

- Smalley, S.L. y Collins, F. (1996). Genetic, prenatal and immunologic factors. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 26, 195-198.

- Sohmer, H. y Student, M. (1978). Auditory nerve and brainstem evoked response in

normal, autistic, minimal brain dysfunction and psychomotor retarded children. EEG and Clinical Neurophysiology, 44, 380-388.

- Spiker, D., Lotspeich, L., Kramer, H.C., Hallmayer, J., McMahon, W., Petersen, P.B., Nicholas, P., Pingree, C., Wiese-Slater, S. y Chiotti, C. (1994). Genetics of autism: characteristics of affected and unaffected children from 37 multiplex families. American Journal of Medical Genetics, 54, 27-35.

- Strömmland, K.V., Nordin, M., Miller, B., Akerstrom, B. y Gillberg, C. (1994). Autism in thalidomide embryopathy: A population study. Developmental Medicine and Child Neurology, 36, 351-356.

- Stubbs, E.G. (1976). Autistic children exhibit undetectable hemagglutination-inhibition antibody titres despite previous rubella vaccination. Journal of Autism and Childhood Schizophrenia, 6, 269-274.

- Stubbs, E.G. (1977). Lymphocyte responsiveness in autistic children. Journal of Autism and Childhood Schizophrenia, 7, 49-55.

- Tanguay, P.E., Edwards, R.M., Buchwald, J., Schwafel, J. y Allen, V. (1982). Auditory brainstem responses in autistic children. Archives of General Psychiatry, 39, 174-180.

- Tanaka, J.W. & Farah, M.J. (1993) Parts and wholes in face recognition. The Quarterly Journal of Experimental Psychology, 46A, 225-245.

- Tirapu-Ustárrroz J. (2010): Estimulación y rehabilitación de las funciones ejecutivas.

Módulo didáctico 6. Asignatura 'Estimulación Cognitiva'. Universitat Oberta de Catalunya.

- Tordjman, S., Anderson, G.M., McBride, P.A., Hertzog, M.E., Snow, M.E., Hall, L.M., Ferrari, P. y Cohen, D.J. (1995). Plasma androgens in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 25, 295-304.

- Tordjman, S., Anderson, G.M., McBride, P.A., Hertzog, M.E., Snow, M.E., Hall, L.M., Thomson, S.M., Ferrari, P. y Cohen, D.J. (1997). Plasma beta-endorphin, adrenocorticotropin hormone, and cortisol in autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 38, 705-715.

- Trujillo-Barreto, N J., Aubet-Vázquez, E and Valdés-Sosa PA (2003). Bayesian model averaging in EEG/MEG imaging. *NeuroImage*, 21, 1300-1319.

- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N. y col. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*, 15, 273-289.

- Valdizán, J.R. (2005): Potenciales evocados cognitivos en el reconocimiento de caras en el autismo. *Revista de Neurología*, 40 (Supl 1): S163-S165.

- Valdizán JR, Abril-Villalba B, Méndez-García M, Sans-Capdevilla O, Pablo MJ, Peralta P, Y. Lasier, M. Bernal Lafuente. (2003): Potenciales evocados cognitivos en niños autistas. *Rev Neurol* 2003; 36: 425-28.

- Valdizán JR, Zarazaga I, Abril B, Sans O, Méndez M. (2003): Reconocimiento de caras en el autismo. *Rev Neurol*; 36: 1186-89.
- Van Gent., T., Heijnen, C.J. y Treffers, P.D.A. (1997). Autism and the immune system. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 38, 337-349.
- Verbaten, M.N., Roelofs, J.W., van Engeland, H., Kenemans, J.K. y Slangen, J.L. (1991). Abnormal visual event-related potentials of autistic children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 21, 449-470.
- Vlamings PH, Jonkman LM, Kemner C, (2011) An eye for detail: an event-related potential study of the rapid processing of fearful facial expressions in children. *Child dev.* Jul-Aug; 81 (4): 1304-19.
- Wainwright, J.A. y Bryson, S.E. (1993). Visual orienting deficits in high-functioning people with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 23, 1-13.
- Wainwright, J.A. y Bryson, S.E. (1996). Visual-spatial orienting in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 26, 438.
- Warren, R.P., Yonk, L.J., Burger, R.A., Cole, P., Odell, J.D., Warren, W.L., White, E. y Singh, V.K. (1990). Deficiency of suppressor-inducer (CD4+CD45RA+) T cells in autism. *Immunological Investigations*, 19, 245-251.
- Warren, R.P., Cole, P., Odell, J.D., Pingree, C.B., Warren, W.L., White, E., Yonk, L.J. y Singh, V.K. (1990). Detection of maternal antibodies in infantile autism. *Journal of the*

American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 29, 873-877.

- Waterhouse, L., Fein, D. y Modahl, Ch. (1996). Neurofunctional mechanisms in autism. *Psychological Review*, 103, 457-489.

- Webb SJ, Jones EJ, Merkle K, Venema K, Greenson J, Murias M, Dawson G. (2011), Developmental change in the ERP responses to familiar faces in toddlers with autism spectrum disorders versus typical development. *Child Dev. Nov-Dec; 82 (6): 1868-86.*

- Williams, R.S., Hauser, S.L., Purpura, D.P., DeLong, G.R. y Swisher, C.M. (1980). Autism and mental retardation: neuropathological studies performed in four retarded persons with autistic behavior. *Archives of Neurology*, 37, 749-753.

- Wimmer, H. & Perner, J. (1983) Beliefs about beliefs: Representation and the constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition*, 13, 103-128.

- Wing, L. & Gould, J. (1978) Systematic recording of behaviours and skills of retarded and psychotic children. *J. Autism & Childhood Schizophrenia*, 8, 79-97.

- Wing, L. and Gould, J. (1979) Severe impairments of social interaction: and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 9 (1), pp. 11-29.

- Wing, L. & Gould, J. (1979) Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: Epidemiology and classification. *Journal of Autism and*

Developmental Disorders, 9, 11-29.

- Wiser AK, Andreasen N, O'Leary DS, CrespoFacorro B, BolesPonto LL, Watkins GL, et al. Novel vs. welllearned memory for faces: a positron emission tomography study. J Cogn Neurosci 2000; 12: 25566.

- Wong TK, Fung PC, Chua SE, McAlonan GM. (2010), Abnormal spatiotemporal processing of emotional facial expressions in childhood autism: dipole source analysis of event-related potentials. Eur J. Neurosci Jul; 28 (2): 407-16.

- Yerys BE, Wallace GL, Harrison B, Celano MJ, Giedd JN, Kenworthy LE. (2009): Set-shifting in children with autism spectrum disorders: reversal shifting deficits on the Intradimensional/ Extradimensional Shift Test correlate with repetitive behaviors. Autism; 13: 523-38.

- Zilbovicius, M., Garreau, B., Samson, Y., Remy, P., Barthelemy, C., Syrota, A. y Lelord, G. (1995). Delayed maturation of the frontal cortex in childhood autism. American Journal of Psychiatry, 152, 248-252.

- Zimmerman, A., Frey, V.H. y Potter, N.T. (1993). Immunological aspects of autism. International Pediatrics, 8, 199-204.